

Gripe aviar en humanos situación actual Programa para la prevención. Vacunas y antivirales

Dra. Vilma Savy.

El virus. Se conocen 3 tipos de virus de influenza –A, B y C- de los cuales sólo el A y el B causan brotes epidémicos en humanos. Mientras el influenza A tiene reservorios animales, las aves acuáticas de vida silvestre, los tipos B y C sólo infectan al hombre. Los virus de influenza A se clasifican en subtipos en base a diferencias antigénicas y genéticas que presentan sus 2 glicoproteínas de superficie, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA). (Fig. 1). Se conocen hasta el momento 16 subtipos de HA (H1-H16) y 9 de NA (N1-N9), habiéndose encontrado virus de influenza A con todos estos subtipos en las aves acuáticas. En el hombre, en base a los virus que se conocen desde 1918, sólo pudieron establecer linajes estables virus de influenza A con HA de los subtipos H1, H2 y H3 y NA de los subtipos N1 y N2. La HA es una glicoproteína que forma espículas en la superficie de los viriones, constituye el mayor determinante antigénico del virus y es el que desencadena la respuesta de anticuerpos neutralizantes ante la infección natural o la vacunación. Esta molécula propicia la entrada del virus a la célula (generalmente las células epiteliales ciliadas del tracto respiratorio) mediante una unión química con los receptores de ácido siálico de la membrana celular y la subsecuente fusión de membranas. La NA, el segundo mayor componente antigénico del virus, tiene la importante misión de catalizar el clivaje o ruptura de las uniones glicosídicas entre las nuevas partículas virales y el ácido siálico de la membrana celular, permitiendo así la liberación de la progenie que se produce como consecuencia del ciclo replicativo intracelular en la célula infectada. Es durante estos procesos que actúan los dos tipos de antivirales conocidos: los adamantanos (amantadina y rimantadina) que actúan bloqueando el canal iónico formado por la proteína de membrana M2 en el comienzo del ciclo replicativo viral y los inhibidores de la NA que impiden la función de esta enzima.

El virus posee un genoma de ácido ribonucleico (ARN) fragmentado en 8 genes, cada uno de los cuales codifica para una proteína. Así, dos de sus genes proveen respectivamente la información genética que determinará la secuencia de aminoácidos de las proteínas HA y NA. En el proceso de traducción de esta información se cometen errores para los cuales no hay mecanismos de corrección, que derivarán por lo tanto en cambios o mutaciones en la cadena aminoacídica de las proteínas de superficie (Fig. 2). Dichos cambios son muy comunes y se reflejan en un comportamiento epidemiológico particular dado por la gran variabilidad genética del virus: nuevas cepas surgen año a año por la acumulación de mutaciones puntuales en las glicoproteínas de superficie que actúan como variantes antigénicas aunque relacionadas con las cepas precedentes. Este hecho permite al virus evadir la respuesta inmune del hospedador generada por cepas previas ocasionando brotes estacionales. Hay otro mecanismo que genera “nuevos” virus potencialmente pandémicos con

una nueva HA y/o una nueva NA y es la reasociación de genes provenientes de virus humanos y no humanos durante la infección de una misma célula por ambos virus (Fig 3). Este hecho puede producirse durante la infección de cerdos con virus humanos y aviares ya que es un hospedador capaz de replicar ambos tipos de virus o bien en el hombre por infecciones mixtas con virus aviares y humanos (Fig. 4). Por otra parte, se ha demostrado que los virus aviares pueden infectar directamente al hombre sin reasociación genética previa como ocurre en la actualidad con el virus H5N1, fenómeno estudiado por primera vez durante el brote de influenza aviar en aves de corral en Hong Kong en 1997 que afectara a 18 personas, 6 de las cuales fallecieron. En todos los casos de pacientes afectados en este evento de 1997, se documentó el contacto directo con las aves enfermas y no hubo transmisión interhumana. El virus fue erradicado exitosamente mediante el sacrificio de las aves afectadas en Hong Kong, lo que determinó un intervalo de tranquilidad por algunos años.

Las pandemias del siglo XX. Las bases moleculares que determinan la habilidad de un virus para propagarse fácilmente en un rango de hospedadores y su patogenicidad no están totalmente resueltas aún. Desde el punto de vista de su transmisibilidad y patogenicidad, el virus influenza A(H1N1) que causó la pandemia de “gripe española” de 1918 fue el más grave, ya que se considera que mató entre 20 y 100 millones de personas. Es altamente probable que el virus haya sido de origen aviar pero sus precursores se desconocen aún. En 1957, surgió un nuevo virus A (H2N2) por reasociación genética entre los virus humanos circulantes y los aviares y se constituyó en el virus de la “gripe asiática” que reemplazó a su antecesor, H1N1. Si bien tuvo un importante impacto en la salud pública, fue mucho menor que el de 1918 y similar al de la pandemia de virus Hong Kong de 1968 mediante la cual se introdujeron en la población humana los virus A (H3N2) originados por una nueva reasociación de genes de virus humanos y aviares. Por último, hubo una reintroducción de virus H1N1 en 1977 similares a los de 1918 aunque con algunas mutaciones, y no se descarta un accidente de laboratorio para explicar este hecho (Fig. 5 y 6). Se piensa que los países asiáticos proveen un nicho ecológico apropiado para la emergencia de nuevos virus de influenza con potencial pandémico debido a la proximidad en que conviven poblaciones humanas de alta densidad, cerdos y aves domésticas y silvestres lo que facilita la reasociación genética de virus de diferentes especies y también la aparición de nuevas variantes antigénicas. Sus prácticas tradicionales de crianza de animales con una gran incidencia de hogares que poseen aves de traspatio en zonas rurales y la circulación de influenza durante todo el año facilitan estos hechos.

En 1997, se produce el primer brote avalado por estudios moleculares y serológicos de infección a humanos por virus de influenza aviares sin reasociaciones previas. Desde el punto de vista molecular, estos virus presentaban en el sitio de clivaje de la HA, evento necesario para iniciar el ciclo de replicación viral, una secuencia de aminoácidos básicos que les otorga la característica de poder infectar otros tejidos que no sean del tracto respiratorio y, de esta forma, producir infecciones sistémicas que revisten mayor gravedad (Fig 7). Esta característica se repitió hasta el presente en todos los virus H5 aislados en los últimos años y está directamente asociada con la alta patogenicidad.

Nuevos casos humanos surgieron en Hong Kong en febrero de 2003 seguidos de varios brotes en aves de granjas que se extendieron a Corea, Vietnam, Japón, Tailandia, Laos, Malasia, Indonesia y China con un extenso número de casos humanos (Tabla 1 y gráfico 1). Posteriormente, comenzó una segunda onda de brotes en el sudeste asiático en el que se identificó el genotipo Z de los virus H5N1 como dominante, manteniendo su capacidad para matar aves acuáticas (Fig. 8). La eficiente transmisión viral entre las aves de corral favoreció la expansión regional del virus resultando en la pérdida de más de 160 millones de aves entre las que enfermaron y las que se sacrificaron (Fig 9). Durante 2005, Camboya e Indonesia se agregaron a la lista de países afectados con casos humanos al mismo tiempo que se confirmaron brotes y muerte de aves migratorias, pero sin casos humanos, en el lago Qinghai de China, así como en Rusia, Kazajstán y Mongolia.

Por último, en enero de 2006, se produjo en Turquía un brote de H5N1 en aves de corral con transmisión a humanos que desencadenó una alerta inmediata por encontrarse a las puertas de Europa. Los virus H5N1 continúan evolucionando y, desde los virus de 1997 altamente patógenos en gallináceos, se ha llegado al día de hoy a virus con una patogenicidad heterogénea para distintas especies, causando enfermedad neurotrópica y muerte en aves acuáticas silvestres, muerte y transmisión entre felinos, incluyendo gatos domésticos, así como enfermedad neurológica y muerte en hurones y ratones. En patos domésticos, las características de la patogenicidad del H5 varía desde alta a no patogénico.

La situación actual es considerada de riesgo de surgimiento de una pandemia de influenza porque se cumplen las condiciones para la misma: aparición de un nuevo virus de influenza que afecta a los humanos para el cual la población humana es susceptible ya que no tiene inmunidad previa. A pesar de haberse comprobado recientemente la infección interhumana por el virus en pequeños grupos familiares, éste no ha logrado hasta el momento propagarse eficientemente por fuera de estos "clusters familiares". Por lo tanto, si mediante mutaciones que puedan ocurrir en el sitio de unión al receptor ubicado en la HA viral o por adquisición de genes provenientes de virus humanos que le otorguen al H5N1 la capacidad de transmisión adecuada, éste logra propagarse indefinidamente, podríamos alcanzar las condiciones necesarias para el surgimiento de una nueva pandemia de influenza.

Ante esa posibilidad, los países están trabajando en la confección de un Plan Nacional de Preparación para la Pandemia de Influenza en base a directivas de la Organización Mundial de la Salud y con el objetivo de reducir los efectos de la misma en la morbi-mortalidad de la población. Estos se basan en la evaluación de la carga de enfermedad esperable, de la capacidad de respuesta rápida y de la disponibilidad de las instalaciones de salud adecuadas para la contención y aislamiento de los casos iniciales. Las intervenciones posibles a nivel de salud pública se basan en el uso de antivirales específicos de acción demostrada sobre el virus (inhibidores de neuraminidasa) y la disponibilidad de vacunas. Para los primeros, el Ministerio de Salud de la Nación, siguiendo las directivas de la OMS, ha adquirido un número importante de tratamientos a ser utilizados para contener la propagación de brotes aislados y

proteger al personal de salud expuesto. La disponibilidad de vacunas adecuadas en una primera fase de la pandemia es muy improbable ya que se evalúa que, a pesar de los grandes esfuerzos que se están realizando a nivel internacional en la investigación de nuevas vacunas (Fig. 10), la capacidad de producción mundial será insuficiente para abastecer a la población afectada en los inicios de la pandemia. La producción actual, estimada en 900 millones de dosis de vacuna monovalente alcanzaría sólo para cubrir el 15% de la población mundial (Fig. 11 y 12). Por otra parte, las mutaciones observadas en los distintos virus aviares aislados de casos humanos y de aves son tan frecuentes y su distribución geográfica es tan diferente que hacen imposible predecir cuál será la cepa vacunal de elección.

De ocurrir un brote de influenza aviar por H5N1 de alta patogenicidad en el país, se deberían implementar rápidamente las acciones de contención y eliminación de la población aviar afectada conjuntamente con las medidas de protección del personal en contacto que incluyen el tratamiento antiviral y la vacunación con vacuna de influenza estacional a fin de evitar la reasociación entre virus humanos y aviares.

La recomendación general sigue indicando que es de mayor importancia el mantenimiento de las medidas de prevención clásicas como la protección personal con el uso de máscaras, guantes y lavado de manos, las restricciones en las reuniones masivas de personas y el funcionamiento de los consultorios de atención primaria, además de una efectiva y responsable comunicación de la situación a los efectos de minimizar el pánico entre la población. (Fig. 13).

El trabajo fue acompañado de las siguientes diapositivas (16)

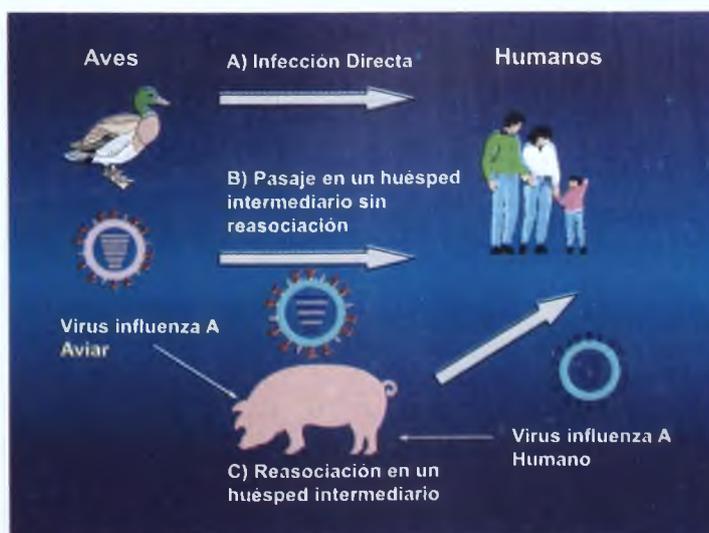


“Drift” antigénico

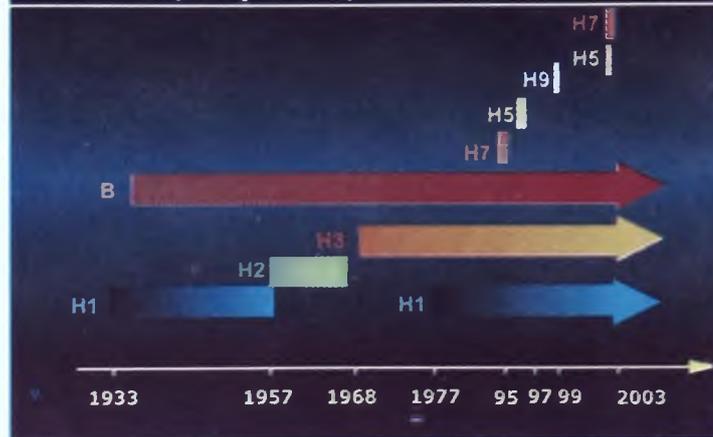
- Alteración gradual (por mutaciones puntuales) de HA y/o NA dentro de un subtipo.
 - Incapacidad para neutralizar los virus mutantes por los anticuerpos para las cepas previas.
- Ocurre en influenza A y B.
- Causa epidemias periódicas.
- Rango: <1% por año a nivel amino ácidos

“Shift” antigénico

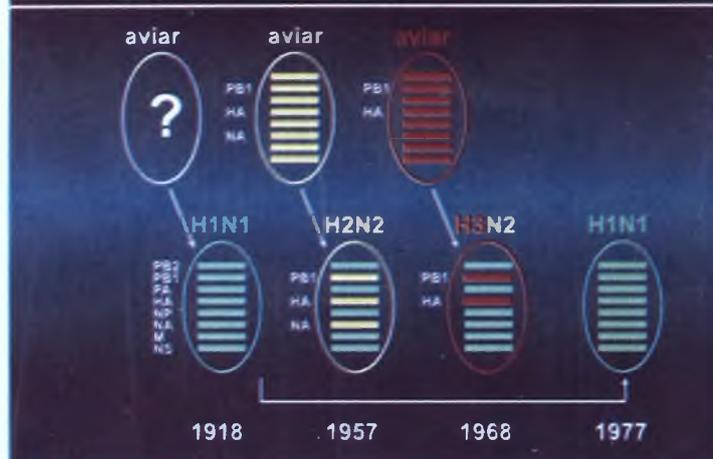
- Aparición de un nuevo subtipo de influenza A
 - Contiene una nueva HA (con o sin una nueva NA)
 - Inmunológicamente diferente de los aislamientos que circularon previamente.
- Responsable de epidemias mundiales en todas las edades.
- Refleja cambios abruptos: HA puede diferir >50% de las cepas previas.



Períodos de Circulación en Humanos de Tipos y Subtipos de Virus Influenza



Virus Influenza A Pandémicos



El gen de Hemaglutinina de Influenza H5



Avirulento ...RETR*GLF

Altamente patógeno ...RKKR*GLF

HK humanos ...PERRRKKR*GLF

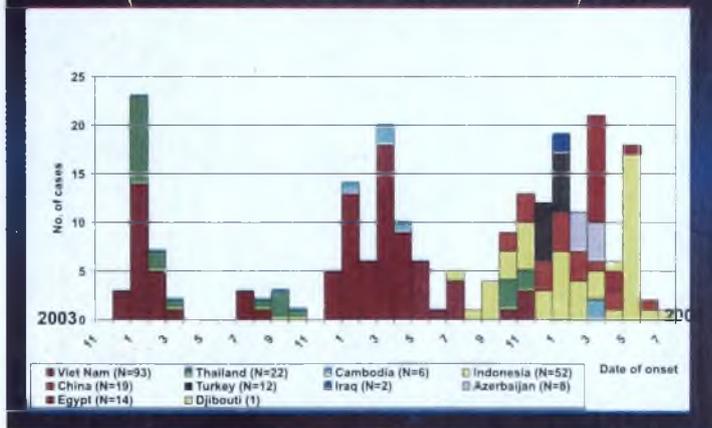
La presencia de múltiples aminoácidos básicos adyacentes al sitio de clivaje de la HA aumenta el tropismo para diferentes tejidos de los virus aviarios.

Casos humanos de IA H5N1

Dic. 2003 hasta 10 Agosto 2006

	Casos	Muertes
Azerbaijan	8	5
Camboya	6	6
RP China	20	13
Djibouti	1	0
Egipto	14	6
Indonesia	52	44
Iraq	2	2
Thailandia	22	16
Turquia	12	4
Vietnam	93	42
Total	236	138

Casos humanos de A/H5N1 por país (Dic. 2003 – 23 de Junio 2006)



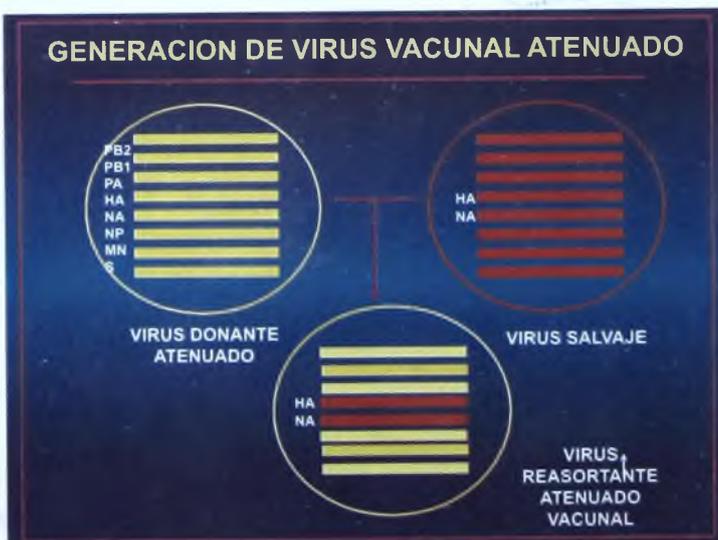
Areas reportando casos humanos Dic. 2003 – 1º Agosto 2006





Intervenciones posibles

- Veterinario
 - Reducir el riesgo de reasociación
 - Minimizar la presencia de influenza en animales
 - Eliminar reservorios animales (brotes de influenza animal)
- Médico
 - Vacunas (prevención)
 - Antivirales (prevención y tratamiento)
 - Antimicrobianos (infecciones secundarias)
 - Laboratorio
 - Vigilancia virológica y epidemiológica (alerta temprano)
 - Salud pública
 - Nacional: seguimiento de casos, aislamiento
 - Internacional: recomendaciones/ restricciones de viajes



Uso de vacunas

- Difícil para nuevos virus de influenza y difícil para el control de pandemias
 - - la inmunidad demora 10 días post vacunación
 - - se necesita una cobertura grande para obtener impacto
 - - producción mundial es limitada a 900 millones de dosis en 9 países, menos del 15% de la población mundial
 - - el virus podría cambiar considerablemente durante su circulación
 - - el virus H5N1 aún es un virus aviar no se sabe como cambiará para devenir un virus humano

Capacidad de producción de vacunas



Control de infección

- distancia social
- consultorios de fiebre
- lavado de manos
- uso de máscaras
- uso equipos de protección personal



Médico de cuarentena
Venezia, siglo 14