

# Infecciones respiratorias virales: influenza

## Aspectos históricos y epidemiológicos

- Dr. Adrián Valle de la O.<sup>1</sup>
- Dr. Carlos Jorge Castillo Gómez<sup>2</sup>

Desde la antigüedad, la mayor amenaza de calamidad universal asociada a una enfermedad infecciosa han sido las pandemias de influenza. Actualmente, con una población mundial que supera los 6,700 millones de habitantes, hasta una pandemia “leve” podría causar muchos millones de muertes. Varios acontecimientos y factores recientes han generado una gran preocupación sobre una inminente pandemia de influenza a corto plazo, la cual podría ser causada por el virus de influenza A H5N1 que ha circulado en los últimos años por Asia, Europa y África. En estos momentos, no es posible saber con precisión en qué momento podría hacer su aparición dicha pandemia. Sin embargo, lo que sí es cierto es que la realidad de una próxima pandemia no puede evitarse, y sólo se pueden tomar medidas para amortiguar sus efectos mediante una oportuna planeación basada en el conocimiento de la enfermedad, y que va más allá de cualquiera que se haya realizado hasta la fecha por algún país u organización.

### Aspectos históricos

La influenza es uno de los problemas de salud más notorios y antiguos. La primera descripción de un padecimiento identificado como influenza se realizó en el año 412 a. C. por Hipócrates. El primer reporte de una enfermedad epidémica, cuyos síntomas fueron probablemente de influenza, fue hecho en el año 1173-1174, y no se le considera pandémico. En cambio, el brote del año 1510 fue probablemente pandémico, se extendió desde África hacia Europa.<sup>1</sup>

En América, la primera aparición de un problema respiratorio severo de este tipo se documentó en el año 1552 en Texcoco, y se le denominó “pestilencia catarral”. No obstante, el primer brote pandémico reconocido por todos los autores ocurrió en 1580, y a éste en Italia se le llamó la “influenza planetaria”, por la asociación que hicieron con ciertos fenómenos astronómicos observados durante ese tiempo.<sup>2</sup> Esta pandemia se originó en Asia en el verano de aquel año, y se extendió hacia África, luego a Europa a lo largo de dos corredores, desde Asia menor y África noroccidental. Toda Europa fue afectada de sur a norte en seis meses, y la infección posteriormente se extendió a América.

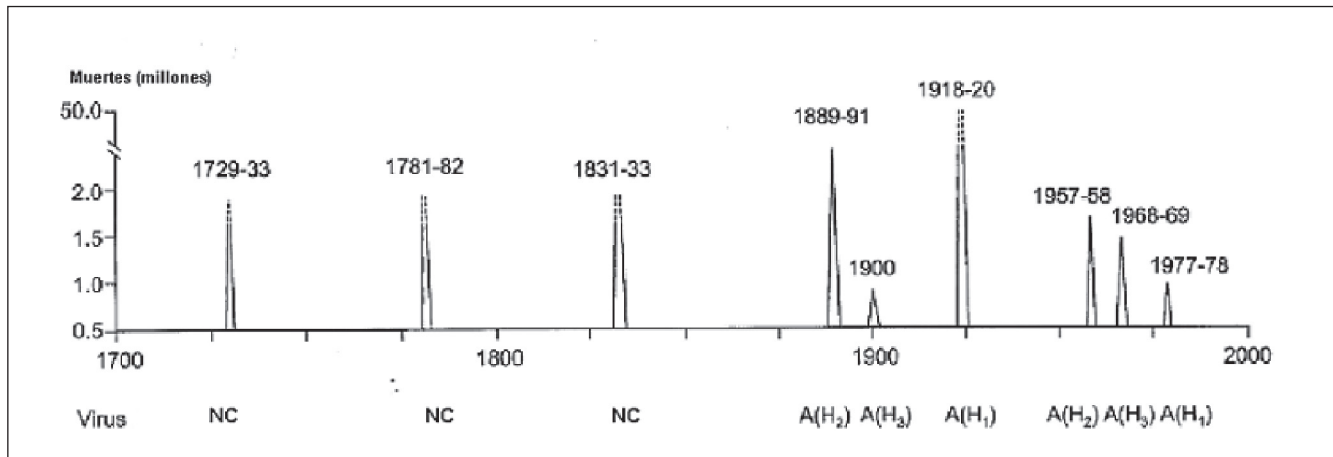
La primera pandemia de influenza del siglo XVIII comenzó en Rusia en 1729, durante los meses de primavera y se extendió hacia el occidente, abarcó toda Europa en un periodo de seis meses. La siguiente pandemia ocurrió 40 años después, entre 1781 y 1782; la mayoría de los autores piensan que se originó en China durante los meses de otoño, luego se extendió a Rusia, y de allí se expandió en círculos cada vez más extensos hasta comprender toda Europa en un periodo de ocho meses.<sup>1</sup>

La pandemia de 1830 a 1833 se equipara, en términos de severidad, con la pandemia de 1918 a 1920; esta pandemia comenzó en el invierno de 1830 en China y se extendió hacia el sur, por mar, y llegó hasta Filipinas, India e Indonesia, y a través de Rusia se introdujo a Europa. La tasa de ataque fue de alrededor del 25%; sin embargo, su tasa de mortalidad no fue excepcionalmente alta.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Profesor del Departamento de Ciencias Básicas de la División Ciencias de la Salud de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey.

<sup>2</sup> Médico especialista en otorrinolaringología del Instituto Mexicano del Seguro Social, UMAA No. 65.

Figura 1. NC = No conocido. Principles and practice of clinical virology, 5<sup>th</sup> edition. John Wiley & Sons, LTD 2004:271-297.



### Epidemiología

En la era moderna, el entendimiento de la influenza fue iniciado por Smith y cols. cuando aislaron el virus de la influenza tipo A en hurones.<sup>3</sup> Años más tarde, en 1939, el virus de la influenza tipo B fue aislado por Francis y cols.,<sup>4</sup> y en 1950, Taylor y cols. aislaron al virus tipo C.<sup>5</sup> El descubrimiento en 1936 de que el virus de la influenza podía cultivarse en huevo embrionado de gallina permitió el estudio extensivo de las propiedades del virus y el desarrollo de vacunas inactivadas. El fenómeno de la hemaglutinación, el cual fue descubierto por Hirst en 1941, condujo al desarrollo de métodos más simples y baratos para la determinación de la presencia del virus y la medición de los anticuerpos específicos contra el mismo.<sup>6</sup>

La naturaleza “explosiva” de la influenza epidémica, junto con el gran número de pacientes afectados y los hallazgos clínicos específicos de la enfermedad han dado credibilidad a los registros de esta infección realizados desde los inicios del siglo XVIII. El mejoramiento y mayor precisión de los datos registrados, así como el aislamiento y estudio del virus desde 1933, han proporcionado datos más precisos sobre el comportamiento de esta infección durante los últimos cien años. La incidencia de brotes y el número de casos involucrados no ha descendido durante este periodo. La historia ha registrado epidemias frecuentes, casi anuales, de influenza en muchos países casi todos los años. La aparición súbita y sin advertencias de la influenza, así como la impredecibilidad de la severidad de un brote en particular, son rasgos característicos de la enfermedad. Estos brotes están asociados a tasas de ataque del 5% al 30% de la población, lo que

origina un incremento significativo en la tasa de hospitalizaciones y de mortalidad, predominantemente entre personas de la tercera edad y muy jóvenes, y a la disrupción de los servicios y de la vida social.<sup>1</sup>

La historia registra nueve pandemias desde 1700, las cuales empezaron en un punto focal y se diseminaron rápidamente a través de todo el mundo para infectar a cientos de millones de individuos.<sup>7</sup>

La documentación precisa de una pandemia fue realizada por primera vez en la pandemia que se expandió desde Rusia hacia Europa y Estados Unidos en los años 1889 a 1892; la infección se presentó como una enfermedad aguda del tracto respiratorio de inicio súbito y de corta duración. El número total de casos fue alto y las muertes fueron más numerosas entre infantes y personas mayores de 60 años; desafortunadamente, pese a que del 25% al 30% de la población mundial fue infectada, únicamente existen registros de las muertes ocurridas en un pequeño porcentaje (0.05%) de los casos.

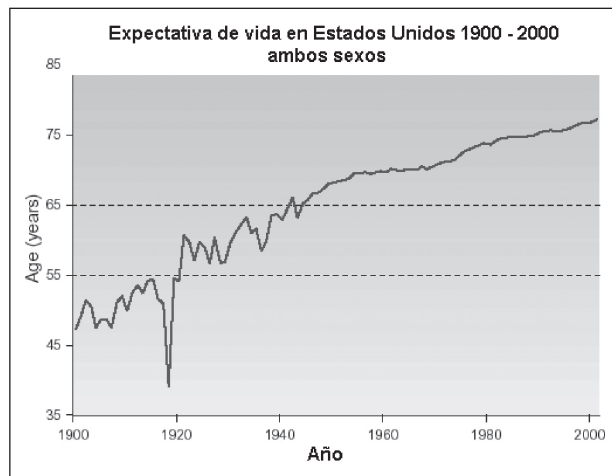
La pandemia de 1918 a 1920, conocida como la influenza española, es uno de los eventos más dramáticos registrados en la historia de la medicina. El comienzo de la pandemia no se conoce. Algunos autores piensan que se originó en China; sin embargo, los primeros brotes ocurrieron aproximadamente al mismo tiempo en Norteamérica, específicamente en Detroit, Carolina del Sur, y en la prisión de San Quentin, localizada en el estado de California, Estados Unidos. Esta pandemia se expandió por todo el mundo por unos seis a ocho meses, y dio lugar a una infección de una marcada e inusual virulencia

que comúnmente causaba una forma nueva y severa de neumonía en los pacientes infectados. Se ha calculado que ocurrieron aproximadamente entre 40 y 50 millones de muertes, principalmente entre adultos jóvenes. Los efectos de esta pandemia causaron pánico internacional. El número de muertes registrado es probablemente sólo una fracción del número total real de muertes. Muchos países no hicieron registros. Además, la propaganda que circundaba respecto a la Primera Guerra Mundial de 1914 a 1918 socavó la precisión de los datos registrados en Europa, y la revolución Bolchevique en Rusia hizo que fueran ignorados los efectos de la pandemia en ese país.<sup>1,7</sup>

En la gráfica mostrada en la Figura 2 se observa como hubo una caída de alrededor de 10 años en la expectativa de vida de los habitantes de Estados Unidos a consecuencia de la pandemia. Además, como se puede ver en la Figura 3, la pandemia de 1918 mostró un patrón de mortalidad inusual, en forma de "W", en el que se observa un pico de mortalidad elevada en el grupo de 25 a 35 años de edad.

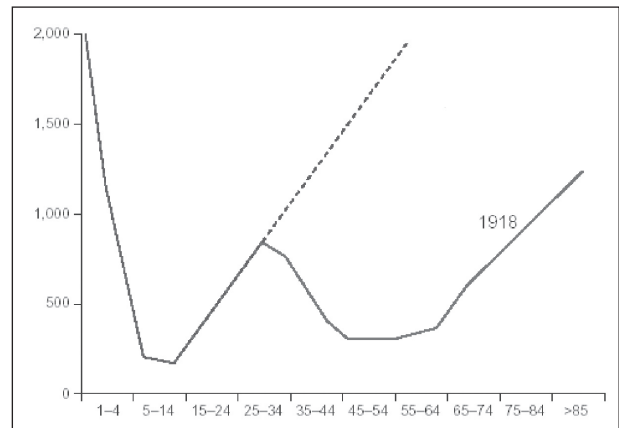
La severidad de la enfermedad en los infantes de 1 a 4 años de edad puede ser explicada por la ausencia de anticuerpos protectores. El descenso de la curva en el grupo de 5 a 14 años de edad se explica por el hecho de que los niños de mayor edad toleran mejor las infecciones virales que los adultos. Ese fenómeno ha sido documentado en niños inmunológicamente "vírgenes" infectados con los virus del sarampión,

**Figura 2.** Expectativa de vida en Estados Unidos desde 1900-2000



La gráfica muestra el impacto de la pandemia de influenza de 1918. Los datos son adaptados del Nacional Vital Statistics Reports, Vol. 52, No. 14, Febrero 18, 2004. Nat Med. 2004;10(12 Suppl):S82-7. [http://www.cdc.gov/nchs/data/dvs/nvsr52\\_14t12.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/dvs/nvsr52_14t12.pdf)

**Figura 3.** Patrón de mortalidad durante la pandemia de influenza de 1918



En la abscisa vemos los grupos de edad y en la ordenada la tasa de mortalidad específica por 100,000 habitantes. Nat Med. 2004;10(12 Suppl):S82-7.

poxvirus, virus de la varicela-zoster y virus de la parotiditis. Esta resistencia relativa a las infecciones virales se debe a una respuesta inmune innata reforzada en ese grupo de edad. Conforme la edad aumenta, las infecciones virales se vuelven más severas; así, por ejemplo, la infección por virus de Epstein-Barr o por poliovirus en adolescentes previamente no infectados por esos virus suele ser más severa que en niños más jóvenes, y este mismo fenómeno puede explicar la tasa de mortalidad más elevada que se registró en el grupo de 25 a 35 años durante la pandemia de influenza de 1918. La caída en la tasa de mortalidad que se ve en el grupo de edad mayor de 35 años puede haber sido el resultado de una inmunidad parcial en personas que ya habían estado expuestas a un virus similar que estuvo circulando antes de 1889.<sup>8</sup>

Si esta explicación de la protección parcial es aceptada, entonces el virus de 1918 debería haber causado una tasa de mortalidad aún mayor (línea discontinua en la gráfica mostrada en la Figura 3) al infectar a una población inmunológicamente no protegida. La evidencia de una tasa de mortalidad incrementada entre la gente mayor en ciertas villas remotas de Alaska dan soporte a esta interpretación de los datos. En esas villas, donde pudo no existir exposición previa a la influenza, casi todos los sobrevivientes fueron niños pequeños.<sup>8</sup>

Si una nueva pandemia de influenza fuera causada por un virus para el que la población humana no tiene inmunidad previa, el resultado podría ser aún más desastroso que el de la pandemia de 1918. Cuando

Figura 4. Pandemia de influenza de 1957-1958



El punto de origen se ha señalado con un cuadrado negro y ocurrió en febrero de 1957. Líneas de expansión de la pandemia (→); los números en la figura se refieren al número de meses, a partir de febrero (mes cero) que tomó a la pandemia extenderse; los números acompañan a las flechas correspondientes. *J Appl Microbiol* 2001;91(4):572-579.

hablamos de una pandemia de influenza nos referimos a un brote de la infección que se originó en una región geográfica específica, luego se disemina por todo el mundo, infectando a un alto porcentaje de la población, y es causado por una cepa del virus de la influenza que no pudo haberse originado por mutación de cepas previamente circulando. Tomando en cuenta esta definición, los brotes de influenza de 1932 a 1933 y de 1947 a 1948 fueron causados por virus relacionados entre sí y con el virus que causó la pandemia de influenza de 1918 a 1920; por lo tanto, por definición, los brotes de influenza de 1932 y 1947 no fueron pandemias.<sup>7</sup>

Sin embargo, efectivamente ocurrió una pandemia de influenza en 1957, a la cual se la ha conocido como "influenza asiática". Esta pandemia se originó en la provincia de Yunan, China, en febrero de ese año; alcanzó Hong Kong en abril, y luego se expandió rápidamente a Singapur, Taiwán y Japón. En este momento, la Organización Mundial de la Salud (OMS) se percató de la existencia de este brote por un nuevo subtipo viral. Posteriormente, este brote se diseminó al hemisferio sur, durante el invierno de esa región geográfica, y desde allí se extendió al hemisferio norte, donde ocurrieron epidemias durante el invierno. La infección alcanzó a India, Australia e Indonesia en mayo de 1957; a Pakistán, Europa, Norteamérica y

Medio Oriente, en junio de ese año; al sur de África, Sudamérica, Nueva Zelanda y a las islas del pacífico, en julio; y a África central, oriental y occidental, Europa del este y al Caribe, en agosto del mismo año. Una segunda oleada se observó en 1958 con múltiples brotes en Europa, Norteamérica, Unión Soviética y Japón. Esta pandemia se extendió por todo el mundo e infectó del 40% al 50% de la población, y causó más de un millón de muertes, principalmente en la población mayor de 60 años de edad; sin embargo, las fatalidades entre víctimas más jóvenes fueron más sobresalientes en los primeros meses de la pandemia, y esto es algo que se ha observado en otras pandemias.<sup>1,7</sup>

En el virus de la pandemia de 1957, dos nuevas glucoproteínas hicieron su aparición en la superficie del mismo. La hemaglutinina (HA) era del subtipo H2, y mostraba sólo una homología del 66% en su secuencia de aminoácidos en relación a la del virus pandémico previo, el cual había sido del subtipo H1. La neuraminidasa (NA) de este nuevo virus era del subtipo N2, y sólo compartía un 37% de la secuencia de aminoácidos con la NA, subtipo N1, del virus de la influenza española. Así, después de 39 años de virus H1N1, apareció un H2N2 contra el cual no había una protección inmunológica preexistente.<sup>8</sup>

Once años más tarde, en 1968, otra vez se presentó un cambio en las glucoproteínas de superficie del virus y éste se hizo pandémico. En este virus, sólo los genes que codificaban para la HA y la PB1 habían cambiado. Este virus era del subtipo H3N2; las glucoproteínas H3 del nuevo virus y la H2 del virus previo diferían en más del 60% en su secuencia de aminoácidos. La conservación de la neuraminidasa N2 pudo haber proporcionado cierta protección a la población que había estado previamente expuesta al virus H2N2.<sup>8</sup>

Cabe mencionar que hubo un cuarto brote pandémico en 1976-1977 y fue debido a un virus muy relacionado con la cepa del virus que desapareció en el brote de 1947. Esta pandemia estuvo, por lo tanto, limitada a los jóvenes, puesto que muchas personas nacidas antes de 1947 ya habían tenido contacto previamente con este virus y habían conservado inmunidad a la infección. Antes de 1976-1977 la aparición de un nuevo virus pandémico se había acompañado de la desaparición del subtipo viral previo circulante entre los humanos; sin embargo, desde 1976-1977, los subtipos viejo y nuevo han circulado simultáneamente, y esta conducta continúa hasta nuestros días.<sup>7</sup>

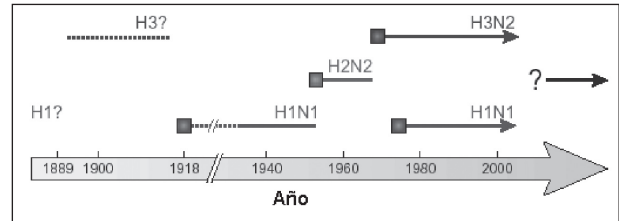
Aunque no hay evidencia suficientemente sólida, se piensa que la introducción de este virus H1N1 fue el resultado de los ensayos de vacunación realizados en el lejano Oriente, en el cual varios miles de reclutas militares fueron inmunizados con virus vivos H1N1. Desafortunadamente, como ya se ha mencionado, este virus y sus descendientes continúan circulando junto con el subtipo H3N2, desde entonces.<sup>8</sup>

No se ha identificado ningún patrón discernible entre las pandemias que permita predecir cuándo ocurrirá una futura pandemia. Sin embargo, los registros históricos indican que el periodo de tiempo más largo entre dos pandemias, a lo largo de los últimos 150 años, es de 40 años, lo cual sugiere que la próxima pandemia ocurrirá antes del año 2017, y no hay nada que permita sugerir que esta situación cambiará en el futuro.<sup>1</sup>

### Variación antigénica del virus

Los virus de la influenza evolucionan de forma constante por acumulación de mutaciones puntuales en cada uno de sus ocho segmentos de RNA, lo que conduce a cambios en las proteínas virales y subsecuentemente a nuevas variantes antigénicas del virus,

**Figura 5.** Virus de influenza A circulando en la población humana.



Virus con tres subtipos de hemaglutininas (H1, H2 y H3) y dos subtipos de neuraminidasa (N1 y N2) han sido identificados en humanos. Los cuadros indican la introducción de las pandemias H1N1, H2N2 y H3N2 en los años 1918, 1957 y 1968, respectivamente. En 1976-1977 un virus H1N1 similar al que circulara por 1950 fue reintroducido. Las líneas discontinuas indican la ausencia de aislamientos virales y la existencia sólo de evidencia indirecta basada en datos sexológicos de las cepas circulantes en ese tiempo. Nat Med. 2004;10(12 Suppl):S82-7.

esto permite la evasión de la respuesta inmune y la aparición de brotes regulares de la enfermedad que en ocasiones pueden causar epidemias de impacto global. Las modificaciones antigénicas importantes son llamadas “cambio antigénico”, mientras que los cambios antigénicos menores son llamados “desviación antigénica”.

### Cambio antigénico mayor (Antigenic shift)

Desde 1933, los virus que han causado tanto brotes pandémicos como epidémicos han sido aislados y comparados en el laboratorio. Los virus aislados de pacientes entre los años 1933 a 1946 y entre 1947 a 1956 muestran una amplia variación, y las pruebas de inhibición de la hemaglutinación (HI) utilizando antisueros obtenidos de hurones infectados con el virus no muestran reactividad serológica cruzada. Sin embargo, los datos indican que los dos grupos de virus, representados por las cepas o subtipos A/PR/8/34 y A/FM/1/47, están relacionados y se incluyeron en el subtipo H1. Además, las secuencias de RNA recuperadas y amplificadas mediante PCR (*polymerase chain reaction*) de tejido pulmonar *post mortem* de dos soldados norteamericanos muertos en septiembre de 1918 y de una tercera muestra recuperada de una mujer Inuit de Alaska –que había sido enterrada en permafrost desde su muerte por influenza en noviembre de 1918– indicaron que la pandemia de 1918 a 1920 fue también causada por un virus de la influenza A(H1). En cambio, los subtipos que emergieron y causaron las pandemias de 1957 y 1968 no están relacionados entre ellos ni con el subtipo H1N1, y no pueden haberse originado por mutación de los subtipos precedentes.

**Tabla 1.** NC = No conocido. Principles and practice of clinical virology, 5<sup>th</sup> edition. John Wiley & Sons, LTD 2004:271-297.

Subtipo viral	Cepa viral	Título de anticuerpos séricos HI contra el virus de la influenza			
		A/PR/8/34	A/FM/1/47	A/Sing/1/57	A/HK/1/68
H1N1	A/South Carolina/1/18	NC	NC	NC	NC
	A/PR/8/34	1280	< 10	< 10	< 10
	A/FM/1/47	< 10	640	< 10	< 10
H2N2	A/Sing/1/57	< 10	< 10	1280	< 10
H3N2	A/HK/1/68	< 10	< 10	< 10	1280

Esta especificidad absoluta de la HA de diferentes subtipos indica que en los años en que se registraron pandemias habían emergido nuevos subtipos virales en una población que no tenía inmunidad para ese nuevo subtipo. Esto es lo que se conoce como “cambio antigénico” (*antigenic shift*). Ahora bien, puesto que es la presencia de anticuerpos contra la HA viral la que indica inmunidad, la infección por virus de la influenza en los años previos no indujo anticuerpos HI contra las nuevas cepas virales emergentes. Como resultado de la infección, se adquiere inmunidad contra el nuevo subtipo por un periodo de años, y los subsecuentes brotes son, por lo tanto, más limitados. Sin embargo, después de 10 a 40 años, un nuevo subtipo emerge con una HA que no presenta reacción cruzada con los anticuerpos contra la HA del virus previo, y al que la población es, por lo tanto, altamente susceptible, iniciándose así un nuevo ciclo de pandemia y epidemias de influenza.

Aunque las HA de diferentes subtipos de virus de la influenza no muestran reactividad cruzada en las pruebas de HI, existe cierta relación entre ellas, lo cual puede ser observado a través del fenómeno llamado “pecado antigénico original” (*original antigenic sin*), descrito desde 1953. Este fenómeno se refiere a la observación de que la infección por el virus de la influenza induce anticuerpos contra el virus actualmente infectante y, de alguna manera, también hace que se produzcan nuevamente anticuerpos contra otros subtipos del virus con los cuales el individuo ha tenido experiencias previas. De hecho, los títulos de anticuerpos contra los subtipos previos pueden ser varias veces más grandes que los dirigidos contra el virus actualmente infectante. Esto probablemente se debe a la estimulación de las células B de memoria que persisten después de la infección, que ahora son éstas estimuladas por el nuevo virus, lo cual sugiere que existe cierta relación en los antígenos de la HA de diferentes serotipos que no son detectados en las pruebas de HI ni por otras pruebas serológicas.

La importancia de los cambios antigénicos es evidente, pero a pesar de cien años de intensa investigación, el origen de estos nuevos virus es incierto. El problema ha sido de gran interés para investigadores; los experimentos realizados, los estudios epidemiológicos, y la imaginación han generado diversas teorías. Por ejemplo, se ha sugerido que los nuevos serotipos virales podrían surgir por mutación espontánea, y hasta se ha llegado a sugerir que proceden de fuentes “cósmicas”; sólo una minoría de científicos consideran estas teorías como explicaciones válidas, y no existe evidencia convincente para apoyar a alguna de ellas. Así, se esperaría que las mutaciones generadas al azar produjeran cepas intermediarias, y tales cepas no han sido identificadas. Análisis detallados han mostrado que los nuevos subtipos virales tienen múltiples diferencias en sus secuencias genéticas, y es difícil imaginar que todas éstas ocurran simultáneamente.

La teoría más ampliamente aceptada para el origen de nuevos subtipos del virus de la influenza es que son virus “reordenados” que resultan de la doble infección de una misma célula. La aparición de un nuevo subtipo de virus es seguida por la desaparición del subtipo previo, con la única excepción de 1976, y por lo tanto parece improbable que la infección dual sea por dos subtipos virales humanos. Sin embargo, el virus de la influenza tipo A infecta también otras especies, incluyendo caballos y, particularmente, aves. Una infección dual con un virus humano y otro de origen animal o aviario en una especie que pueda infectarse y sostener la replicación viral de ambos subtipos virales puede resultar en un reordenamiento genético que conduzca a la producción de un virus con determinantes antigénicos de superficie del subtipo no humano y con la infectividad del subtipo humano. Esta teoría es científicamente sostenible; este reordenamiento genético puede ser producido en el laboratorio con subtipos humanos y animales, y puede ser identificado cuando se le da seguimiento a infecciones mixtas de animales y aves. Asimismo, los

virus de la influenza pueden cruzar la barrera interespecie, y el análisis antigénico de dos subtipos virales humanos ha revelado similitudes entre la HA de estos subtipos y la de conocidos subtipos aviarios.

Finalmente, se ha sugerido que hay un número limitado de subtipos de virus de la influenza que son reciclados en la población humana. La evidencia para esta teoría proviene de estudios seroepidemiológicos de anticuerpos contra el virus de la influenza en suero tomado en diferentes tiempos de sujetos de diferentes edades. De este modo, pueden detectarse anticuerpos a lo largo de un periodo de cien años, puesto que la presencia de anticuerpos contra un subtipo viral particular en una persona de edad conocida puede indicar las fechas en que este virus estuvo en circulación en la población, incluso antes de que fuera posible el aislamiento del virus. El resultado de estos análisis indican cuándo ocurrieron las pandemias y cuáles serotipos virales estuvieron involucrados. De esta manera, se mostró que las pandemias que comenzaron en los años 1889, 1900, 1918, 1957, 1968 y 1976 fueron debidas a virus de la influenza tipo A, subtipo respectivamente (ver la Tabla 1). Un ciclo de aproximadamente 70 años involucrando a estos tres subtipos virales podría satisfacer este requerimiento. Sin embargo, la evidencia para apoyar esta teoría es frágil. Aunque los estudios han detectado la presencia de anticuerpos para el virus de la influenza tipo A(H3), el cual fue visto por primera vez en 1968 en sueros de pacientes de edad avanzada recolectados antes de la pandemia, no se ha encontrado ningún reservorio animal o humano para el virus antes de la fecha en que fue encontrado.

Sin embargo, una vez más, puede argumentarse que no se necesita un reservorio para apoyar a esta teoría. Los reordenamientos genéticos pueden aparecer todo el tiempo y sólo cuando emerge un reordenamiento que es capaz de diseminarse rápidamente en la población humana, y cuando el estatus inmune de la población ha menguado por la muerte de las generaciones mayores, entonces puede ocurrir una pandemia producida por un virus similar que circuló años atrás. Resulta claro, de todo lo mencionado hasta este momento, que el origen de los nuevos subtipos virales no está probado aún, pero los avances en la vigilancia epidemiológica de la influenza, en el diagnóstico de influenza y en el análisis antigénico viral podrán ser aplicados al virus que cause la próxima pandemia, y esto puede ayudar a probar cuál es el mecanismo que conduce a la producción de cambios antigénicos.<sup>7,9</sup>

### Desviación antigénica (*Antigenic drift*)

Cuando los virus de varias epidemias entre las pandemias son comparados mediante pruebas de HI, es posible encontrar ciertas diferencias entre las cepas. Así, aunque todos los virus pertenecen al mismo subtipo, no presentan una reacción cruzada completa. Estos cambios son denominados “desviación antigénica” (*antigenic drift*). El grado de reactividad antigénica cruzada tiende a disminuir conforme se incrementa la diferencia temporal entre dichos virus, y puesto que el grado de inmunidad cruzada está directamente relacionado con el grado de reactividad antigénica cruzada, la inmunidad contra las variantes del mismo virus disminuye al pasar el tiempo.

¿Cómo se originan estas desviaciones antigénicas? La teoría aceptada propone que las variantes virales ocurren naturalmente por mutación, y éstas son seleccionadas por la presión de la inmunidad humoral en una población inmune o parcialmente inmune. Puesto que estas nuevas variantes no son completamente neutralizadas por los anticuerpos dirigidos contra las cepas virales preexistentes, éstas son capaces de causar nuevas epidemias.<sup>7,9</sup>

### Ecología de los virus de influenza A

Las aves silvestres acuáticas migratorias, tanto de lagos como costeras, son los reservorios naturales de toda la constelación genética de los virus de influenza, en particular las especies de los órdenes *Anseriforme* (los patos), *Passeriforme* (los gansos) –ambas aves silvestres migratorias de lagos– y las del orden *Charadriiforme* (gaviotas y golondrinas marinas, entre otras) –aves acuáticas migratorias de las costas. De hecho, todos los subtipos de HA, incluidos los identificados en los últimos 17 años (HAs 14, 15, y 16), se aislaron de patos y gaviotas, lo que demuestra que ocurrieron mayores cambios genéticos virales en estas aves.<sup>2,10-12</sup> En todas estas aves silvestres, los virus han alcanzado un estado evolutivo estable, y por lo general no causan trastornos clínicos en ellas.<sup>2,13,14</sup>

Los virus no patogénicos de influenza aviar son ubicuos en la naturaleza, sobre todo, como ya se comentó, en las aves acuáticas, y todos los diferentes subtipos de influenza A son perpetuados en estas aves. En los patos silvestres, el virus se replica preferentemente en las células epiteliales del tracto gastrointestinal, sin causar signos de enfermedad, y es excretado en grandes cantidades por las heces. Asimismo, se ha aislado el virus del agua de los lagos. Esta información nos indica que las aves acuáticas tienen una

forma muy eficiente de transmitir virus: a través de la contaminación, con materia fecal, de los suministros de agua y del suelo.

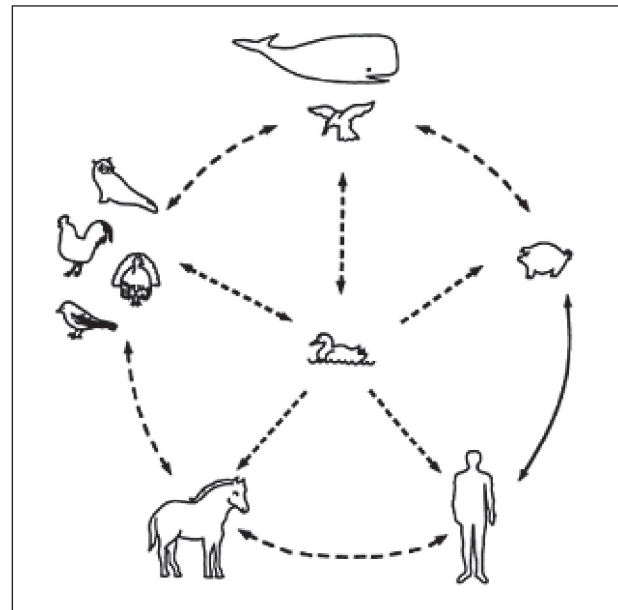
Puesto que un gran número de patos nacen cada año en todo el mundo, muchos de ellos son infectados por el virus que se encuentra en el agua de los lagos. En Norteamérica, un gran número de patos jóvenes susceptibles se reúnen cada año en los lagos canadienses, lo que explica la alta incidencia (hasta del 30%) de infección por el virus de la influenza en los patos canadienses. La transmisión por heces también puede ser fuente de infección durante la migración anual otoñal, hacia el sur, que efectúan estas aves. Los virus que se eliminan en las heces frescas contaminan el suelo y agua de los lagos o canales de otras regiones, en donde las aves domésticas, en especial aquéllas que se crían en espacios abiertos, buscan alimento y consumen agua, lo que constituye una eficiente ruta de transmisión para el virus.<sup>2,13,14</sup>

La naturaleza avirulenta de la infección por virus de la influenza aviar en patos puede ser el resultado de la adaptación del virus a su hospedero a lo largo de los siglos, creando así un reservorio que asegura la perpetuación del virus. Esto fuertemente sugiere que los patos ocupan una posición única y muy importante en la historia natural de los virus de la influenza.

Los virus de influenza de las aves acuáticas silvestres llegan a diferentes especies de mamíferos de manera directa o a través de aves domésticas, y se han descrito infecciones en mamíferos marinos como focas y ballenas; mamíferos terrestres como cerdos, caballos, visones, gatos, tigres y leopardos; y en fecha más reciente, también en perros.<sup>2,13-15</sup> No obstante, aunque los virus de la influenza puedan infectar una gran variedad de aves y mamíferos, el hospedero natural del virus son las aves acuáticas. Cuando otras especies de animales –incluyendo pollos, pavos, cerdos, caballos– y humanos son infectados, éstos son considerados hospederos aberrantes, lo que origina mutaciones en los virus como un mecanismo de adaptación para una óptima replicación y transmisión en la nueva especie.<sup>2,14,16</sup>

El estudio de la ecología del virus de la influenza ha conducido a la hipótesis de que todos estos virus derivan de los reservorios de influenza aviar (ver Figura 6). En apoyo a esta teoría están los análisis filogenéticos de las secuencias de ácidos nucleicos de virus de la influenza tipo A en una gran variedad de hospederos, regiones geográficas y subtipos virales. El análisis

**Figura 6.** Las aves acuáticas son el principal reservorio del virus de influenza tipo A para aves y mamíferos.



del gen de la nucleoproteína (NP) muestra que los virus de la influenza aviar han evolucionado en cinco linajes específicos: el equino antiguo –el cual no se ha aislado en años–, el equino reciente, el de las gaviotas, el de los cerdos y el de los humanos. El virus de la influenza humano y el porcino evolucionaron de un ancestro común que parece haber sido un virus aviar que, como el virus de la influenza porcino que circula en Europa, derivó todos sus genes de fuentes aviarias.<sup>2,14</sup>

Asimismo, el análisis filogenético de un mismo subtipo de virus encontrado en aves migratorias muestra linajes diferentes entre aquéllos que circulan en Europa y Asia y los del continente Americano, lo que pone en evidencia que las migraciones longitudinales tiene un papel clave y son, de hecho, más importantes que las migraciones intercontinentales en la difusión global de los virus.

Del mismo modo, a través de análisis filogenéticos de los cambios en las secuencias de aminoácidos, se ha podido ver que los virus de influenza aviar, en contraste con las cepas de mamíferos, tiene bajas tasas evolucionarias. De hecho, podría decirse que los virus de la influenza en aves acuáticas se encuentran en una especie de estancamiento evolutivo, sin evidencia de cambios evolutivos francos en las últimas seis o siete décadas. Los cambios de nucleótidos han continuado con la misma tasa de cambio en las



cepas aviarias y en las de mamíferos; sin embargo, estos cambios ya no dan lugar a cambios en los aminoácidos en las cepas aviarias, mientras que en los mamíferos, los ocho segmentos genéticos del virus de la influenza continúan acumulando cambios en los aminoácidos.

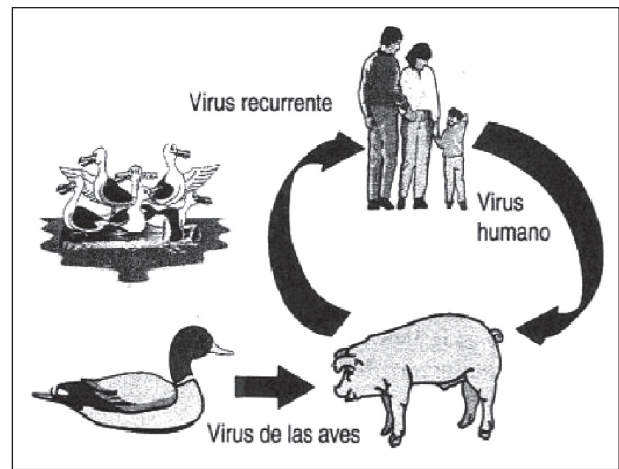
El alto nivel de conservación genética en los virus aviarios sugiere que éstos se están aproximando a, si no es que ya han alcanzado, un estado óptimo en el cual los cambios en las secuencias de nucleótidos ya no proporcionan ninguna ventaja selectiva. Esto también significa que la fuente de los genes para los virus de influenza pandémicos existen fenotípicamente sin cambios en los reservorios aviarios. Y la implicación más importante de los estudios filogenéticos es que los virus ancestrales que causaron la pandemia de influenza española en 1918, así como los virus que proporcionaron los genes para las pandemias de 1957 y 1968, aún están circulando en las aves silvestres con escasas mutaciones o incluso sin cambio alguno.<sup>14</sup>

El hombre desempeña un papel importante como transmisor directo o indirecto del virus, ya sea por transporte mecánico a través de la ropa, jaulas, alimento, equipos o vehículos contaminados, o bien, por el contrabando de aves silvestres, de ornato, de pelea y comerciales. Los virus altamente patogénicos de influenza aviar (HPAIs) pueden sobrevivir por largos periodos de tiempo en el ambiente, especialmente cuando la temperatura es baja. Por ejemplo, el HPAI H5N1 puede sobrevivir en las heces por, al menos, 35 días a baja temperatura (4°C); a 37°C se ha demostrado que este virus sobrevive por 6 días.<sup>17-19</sup>

Es importante reconocer el papel del cerdo como hospedero intermediario, adaptador y amplificador de ciertos subtipos virales para infecciones en humanos. Con frecuencia, los cerdos y las aves de corral son criados en las mismas granjas comerciales, e incluso en ocasiones se alimenta a los cerdos con cadáveres de aves de corral. Lo anterior es indeseable porque facilita la transmisión entre especies del virus de la influenza.

Hasta este punto, la ruta de transmisión ha sido de tipo fecal-oral. Después de la transmisión a cerdos, caballos o humanos, el método de diseminación de la influenza es principalmente por vía respiratoria. Los gatos pueden infectarse tanto por vía respiratoria como por vía fecal-oral.<sup>2,14,20</sup>

**Figura 7.** El cerdo puede actuar como hospedero intermediario en la generación de virus con reordenamiento genético y potencial pandémico. Nat Med 1998;4:1122-3.

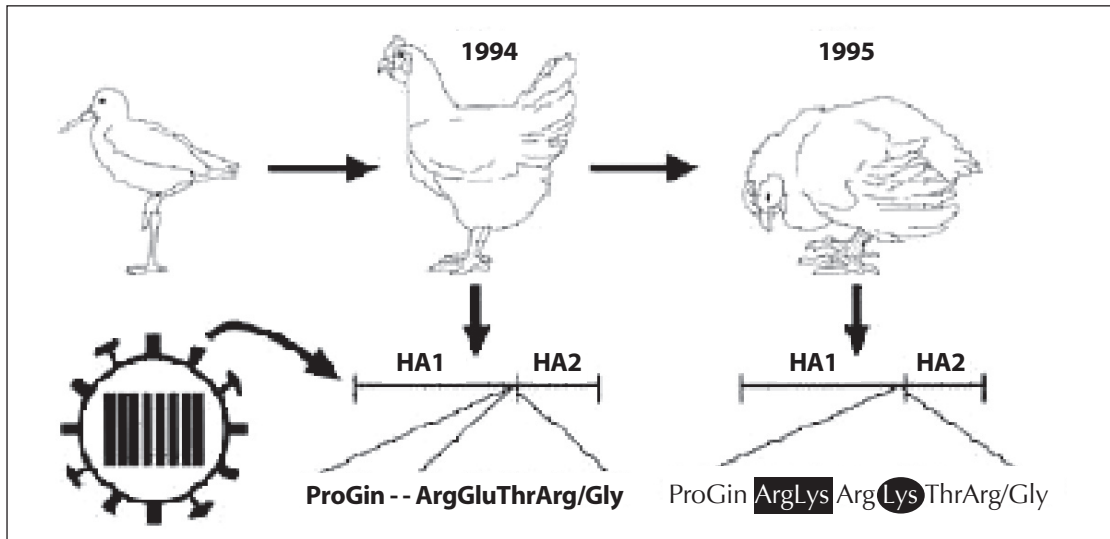


### Influenza aviar: emergencia del virus H5N2 en Norteamérica

En 1983 se aisló un virus de influenza aviar H5N2 que infectó pollos y pavos en Pennsylvania, y que se volvió altamente patogénico para aves de corral. Los estudios virológicos y epidemiológicos no mostraron evidencia de transmisión a humanos. El virus fue eventualmente erradicado mediante cuarentenas y el exterminio de más de 17 millones de aves con un costo directo de 60 millones de dólares y un costo indirecto para la industria de más de 250 millones de dólares.

Posteriormente, emergió un virus altamente patogénico de influenza aviar (HPAI) H5N2 en pollos domésticos en México.<sup>21</sup> En octubre de 1993, la producción de huevos disminuyó y se incrementaron las muertes entre los pollos mexicanos, se obtuvo evidencia serológica de infección por el virus H5N2 en dichos pollos. El virus fue aislado en mayo de 1994, después de haberse extendido ampliamente en el país, y sólo causaba un síndrome respiratorio leve en pollos. Dado que la erradicación del virus a través de la destrucción de las aves infectadas representaba un gran obstáculo para la industria de las aves de corral en el país, fue posible llevar a cabo un "experimento de campo" para determinar el destino de las cepas virales avirulentas después de repetidos ciclos de replicación en millones de pollos. Hacia finales de 1994, se encontró que el virus había mutado y ahora contenía una HA fácilmente escindible, pero aún continuaba siendo sólo levemente patogénico para

**Figura 8.** Cambios moleculares asociados con la emergencia del HPAI H5N2 en pollos en México.

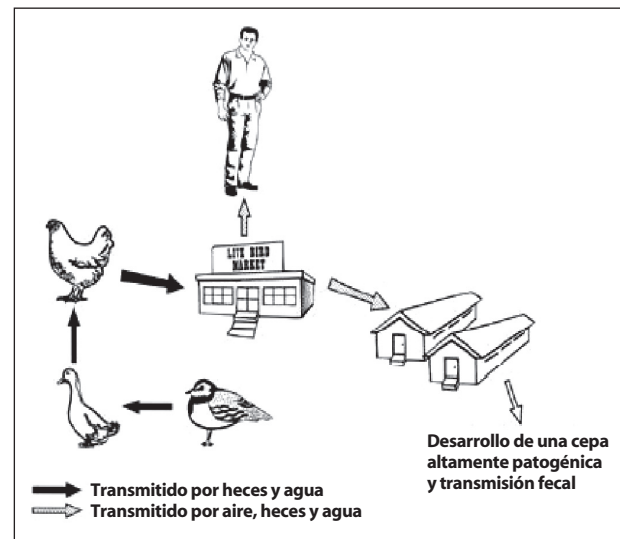


En 1994 una cepa no patógena del virus H5N2 fue aislada en pollos mexicanos y se encontró que estaba relacionada con un virus H5N2 aislado en Delaware, Estados Unidos, en 1991. Los aislamientos del virus en 1994 a partir de pollos se replicaban principalmente en el tracto respiratorio, se diseminaba rápidamente entre los pollos, y no era altamente patógeno. Durante el siguiente año, el virus se volvió altamente patógeno, y la HA había adquirido una inserción de dos aminoácidos básicos (Arg-Gly) y una mutación de Glu a Lys en el sitio de escisión HA1/HA2.

pollos. Sin embargo, en cuestión de meses el virus se volvió letal para las aves de corral. Las principales zonas productoras de aves del país fueron infectadas, incluyendo Aguascalientes, Distrito Federal, Guanajuato, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, México, Morelos, Puebla, Querétaro, Sonora y Veracruz. El análisis filogenético indicó que la epidemia había sido iniciada por la introducción de un único virus H5 del linaje norteamericano en los pollos mexicanos. El virus fue erradicado mediante cuarentena y el uso de vacunas inactivadas. No obstante, la variedad de baja patogenicidad siguió circulando y se extendió a Guatemala y El Salvador.<sup>2,14,21</sup>

Pero, ¿cómo se diseminó este virus? El brote de influenza aviar H5N2 en Pennsylvania de 1983 a 1984 demostró que el mercado de aves vivas juega un papel muy importante en la diseminación del virus de la influenza en especies aviares. El virus H5N2 estuvo siendo aislado hasta 1986 y causó infección subclínica en pollos en los mercados, de la misma manera en que lo hizo en 1997 el virus H5N1 en Hong Kong. Mas aun, los patos en los mercados de Estados Unidos estaban infectados con muchos subtipos diferentes de virus de la influenza tipo A, incluyendo el subtipo H2N2 relacionado antigénicamente con el virus de la influenza asiática de 1957 y el cual ha desaparecido de los seres humanos.

**Figura 9.** Emergencia del virus H5N1 en Hong Kong.



Se ha postulado que un virus de la influenza H5N1 no patógeno se diseminó de aves costeras migratorias hacia los patos por contaminación fecal del agua. El virus fue transmitido de los patos a los pollos y se estableció en el mercado de aves vivas en Hong Kong. Durante la transmisión entre las especies, el virus se volvió altamente patógeno para pollos, y ocasionalmente fue transmitido de los pollos a los humanos en los mercados. A pesar de su alta patogenicidad para pollos (y humanos), el virus no era patógeno para patos ni para gansos.

### Influenza aviar en humanos

La incidencia de influenza aviar en humanos se ha incrementado durante los últimos años. Inicialmente, los casos de influenza aviar H7N7 en humanos habían ocurrido en asociación con brotes en las aves de corral y se manifestaba como una conjuntivitis autolimitada. En 1997, un brote a gran escala de HPAI H5N1 ocurrió entre las aves de corral de Hong Kong, se documentaron 18 casos humanos, principalmente adultos jóvenes, de los cuales seis murieron.

El caso índice de influenza aviar H5N1 en humanos fue el de un niño de 3 años de edad de Hong Kong, sin antecedentes de enfermedades subyacentes, y que murió el 21 de mayo de 1997, cinco días después de su hospitalización en una unidad de cuidados intensivos, con diagnóstico final de síndrome de Reye, neumonía viral aguda por virus de la influenza e insuficiencia respiratoria. Del aspirado traqueal se aisló el virus; ninguna bacteria patogénica creció a partir de las muestras respiratorias. Mediante pruebas de HI se vio que este virus no presentaba reacción cruzada con antiseros de hurón contra los virus recientemente aislados de humanos y cerdos. Posteriormente, se identificó al virus como subtipo H5N1, de origen aviar, y se vio que era altamente patogénico para pollos.<sup>22</sup>

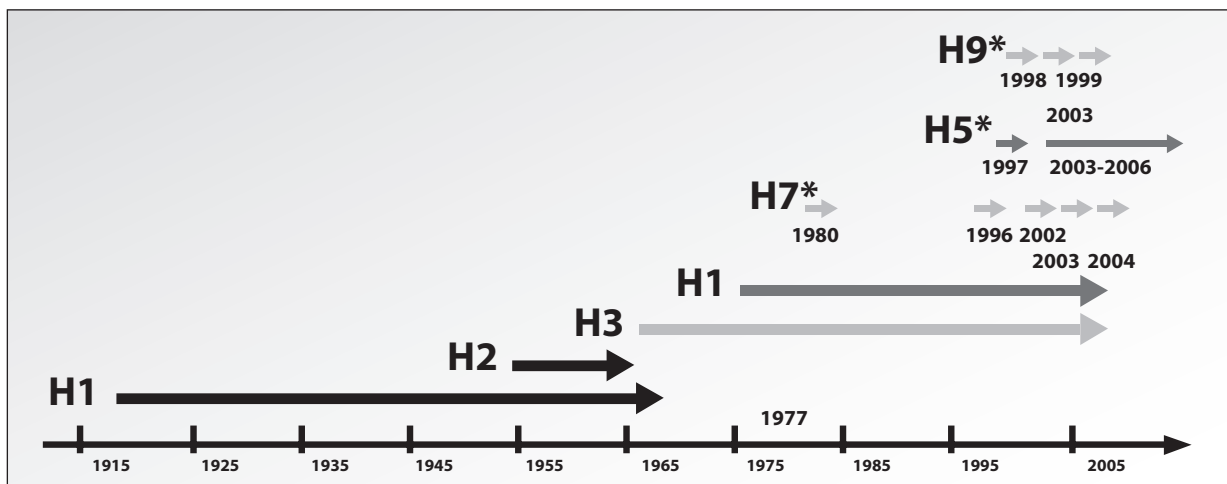
Afortunadamente, el virus no tenía la capacidad para transmitirse eficientemente de persona a persona, y el brote pudo ser detenido mediante el sacrificio masivo de aves de corral en esa región. Después de ese brote de HPAI H5N1 en 1997, se aisló en Hong Kong el virus de influenza tipo A subtipo H9N2 en

marzo de 1999, que causó una enfermedad autolimitada en dos niños de 1 y 4 años de edad, respectivamente. Con respecto a este virus, se ha visto que éste se encuentra ampliamente distribuido en las aves de corral en Asia, y se ha ido documentado que hasta el 4% de los donadores de sangre en Hong Kong presentan anticuerpos contra este virus.<sup>23</sup> Dos brotes subsecuentes de influenza aviar ocurrieron en Hong Kong, uno en 1999 y otro en 2003, ambos causados por HPAI H5N1. A principios de 2003, tres miembros de una familia se infectaron por HPAI H5N1 en China; dos, murieron.<sup>24</sup> En diciembre del 2003 aparecieron dos brotes de HPAI H5N1 en Corea y China, y desde el 2003 el brote se ha extendido por todo el mundo, en lo que sería el brote más grande que se haya registrado en la historia de las aves de corral.<sup>17</sup> Los casos humanos de HPAI H5N1 han seguido a los brotes entre las aves de corral, con un total de 412 casos y 256 fatalidades (62.13%) hasta marzo 23 del 2009.<sup>25</sup> Los países más afectados han sido Indonesia, Vietnam, Egipto y China. Otro virus de influenza A, subtipo H7N7, causó un brote en los países bajos, se documentaron un total de 89 casos con conjuntivitis y sólo una fatalidad (ver Tablas 2 y 3).

### Influenza aviar y la pandemia de 1918

La única forma de entender cómo es que el virus de la pandemia de 1918 fue tan altamente patogénico en adultos sanos es reconstruir sus genes y estudiar sus propiedades. Los virus de la influenza tienen varias proteínas que están implicadas en su virulencia: las proteínas de superficie HA y NA, el complejo de la polimerasa (incluyendo las proteínas PB1, PB2 y PA) y las proteínas no estructurales (NS). Taubenberger y

Figura 10. Virus de la influenza aviar (\*) circulantes desde 1900.



**Tabla 2.** Brotes de influenza aviar reportados en humanos<sup>26-29,25,30-32</sup>

Brotes de Influenza A aviar reportados en humanos						
Característica	Reino Unido 1995	Hong Kong 1997	Hong Kong 1999	Países Bajos 2003	Canadá 2004	Mundial (Sureste Asiático África, Medio Oriente) 2003 a Ene 2008
Subtipo de influenza A	H7N7	H5N1	H9N2	H7N7	H7N3	H5N1
Fuente de infección	Aves de corral	Aves de corral y aves acuáticas	Aves de corral	Aves de corral	Aves de corral	Aves de corral y aves acuáticas
Presentación clínica	Conjuntivitis	Conjuntivitis y enfermedad tipo influenza	Enfermedad tipo influenza	Conjuntivitis, Neumonía, y Enfermedad tipo influenza	Conjuntivitis y enfermedad tipo influenza	Conjuntivitis, Neumonía, y Enfermedad tipo influenza
Número de casos humanos	1	18	2	89	2	348
Número de muertes (porcentaje)	0 (0)	6 (33)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	216 (62)

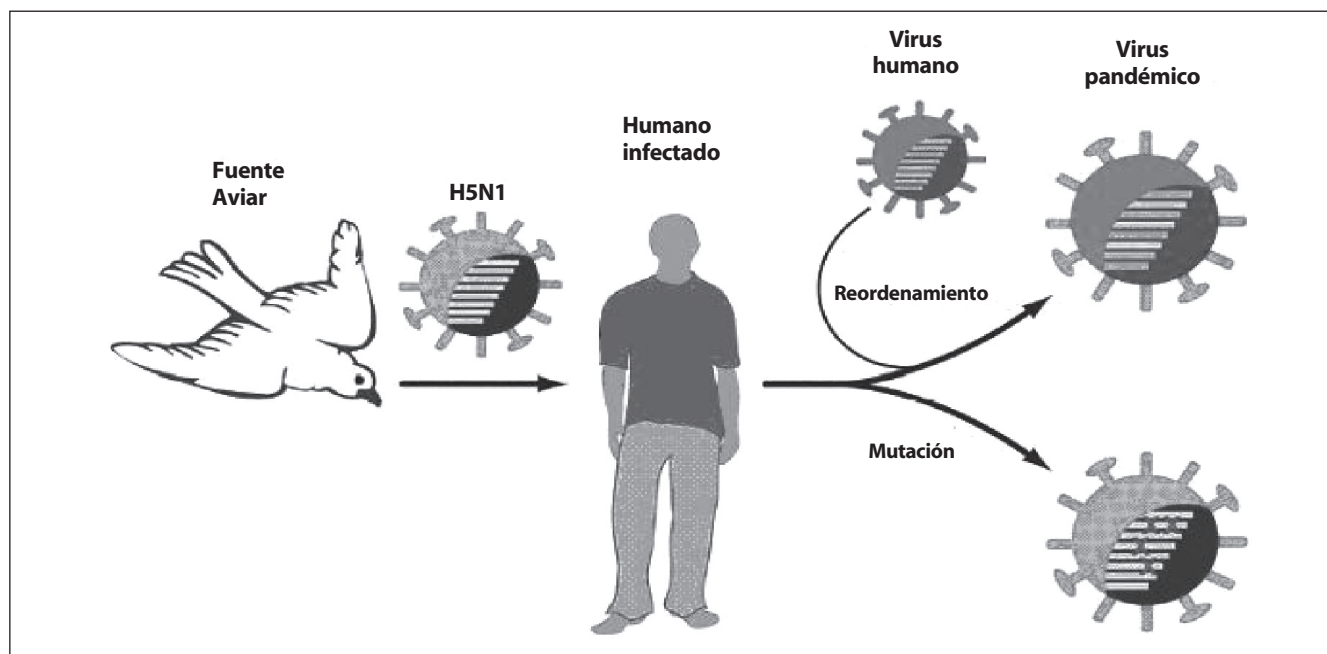
**Tabla 3.** Transmisión de influenza aviar de persona a persona<sup>28,33-37</sup>

Transmisión de influenza aviar de persona a persona						
Característica	Hong Kong 1997	Hong Kong 1997	Países Bajos 2003	Tailandia 2004	Vietnam 2004	Indonesia 2006
Subtipo de influenza A	H5N1	H5N1	H7N7	H5N1	H5N1	H5N1
Fuente de infección	Casa	Hospital	Casa	Hospital	Hospital	Casa
Transmisión a	Miembro de la Familia	Personal médico	Miembro de la Familia	Personal médico	Personal médico	Miembro de la Familia
Número de casos	1	8	3	2	0	7
Presentación clínica	Seropositividad	Seropositividad	Conjuntivitis y enfermedad tipo influenza	Neumonía, muerte	N/A	Neumonía, muerte

cols. ensamblaron la secuencia de los ocho segmentos genéticos del virus pandémico de 1918 a partir de fragmentos de RNA obtenido de bloque de parafina y de tejidos congelados de varias víctimas que perecieron durante la pandemia de 1918, y reportaron la secuencia completa del genoma del virus prototipo.

El análisis filogenético y secuencial realizado por Taubenberger y cols. confirmó que el virus de la influenza española de 1918 no fue un virus surgido por reordenamiento genético resultante de la mezcla entre virus humanos y virus aviares existentes, como lo fueron los virus de 1957 y 1968, sino que más bien

Figura 11. Origen de un virus pandémico H5N1.



El virus aviar H5N1 podría adquirir el potencial para causar una pandemia de influenza en humanos mediante dos mecanismos. La coinfección de un hospedero humano con un virus aviar H5N1 y un virus de influenza humano lograría conducir a un reordenamiento genético que generaría un virus aviar H5 que podría transmitirse de humano a humano. Alternativamente, el virus aviar H5N1 podría mutar directamente y convertirse así en un virus capaz de transmitirse de humano a humano. Los virus H5N1 actualmente circulando son antigénicamente nuevos, altamente patogénicos en humanos, y se diseminan sistémicamente en modelos animales. Estos virus tienen un sitio de escisión de la HA independiente de tripsina y una delección en el gen NS, hechos que están asociados a una elevada patogenicidad. Con una o dos mutaciones en la HA y alrededor de 10 mutaciones en el complejo de la polimerasa podrían convertirse en un virus de influenza aviar capaz de causar una pandemia en humanos. Cell 2005;123(3):368-71.

se trató de un virus aviar enteramente diferente que se adaptó a los humanos directamente a través de mutación. Esto significa que los HPAI actualmente circulando podrían evolucionar hacia virus humanos pandémicos, ya sea a través de reordenamiento genético o a través de mutación directa de los genes virales (ver Figura 11).<sup>38,39</sup>

Un hallazgo inesperado fue el que la secuencia de las proteínas constituyentes del complejo de la polimerasa (PA, PB1 y PB2) del virus de 1918 y los subsecuentes virus humanos difieren únicamente en 10 aminoácidos de la secuencia consenso del virus de influenza aviar. Muchos de estos residuos deben dar cuenta de la contribución del complejo de la polimerasa a la adquisición de la transmisibilidad humana por parte de un virus de influenza aviar. Las formas humanas de siete de estos 10 residuos de la polimerasa ya han sido observadas, individualmente o en combinación, en los virus de la influenza aviar H5N1 recuperados de aves y/o humanos. Bajo la presión selectiva de una tasa de crecimiento subóptimo en humanos, los genes de la polimerasa de un virus aviar H5N1 actual-

mente circulando podrían potencialmente mutar, de tal forma que estos 10 residuos sean convertidos a sus "formas humanas". Como resultado, el virus estaría mejor preparado para transmitirse eficientemente de humano a humano.<sup>40</sup>

El surgimiento de un virus de influenza pandémico a partir de un progenitor aviar parece también involucrar un cambio hacia una unión preferencial de la HA, cambiando ésta de los ácidos siálicos  $\alpha$ -2,3, que es la forma predominante en el tracto gastrointestinal de las aves, a los ácidos siálicos  $\alpha$ -2,6, que es la forma predominante en el tracto respiratorio humano. La HA de los virus de la influenza aviar contienen en su secuencia de aminoácidos los residuos Gln226 y Gly228, los cuales forman un espacio estrecho que favorece la unión a los ácidos siálicos  $\alpha$ -2,3. Por su parte, las especies humanas usualmente contienen en esas posiciones a los residuos Leu226 y Ser228, que forman un espacio más amplio para la unión de los ácidos siálicos  $\alpha$ -2,6. El análisis de la estructura de la HA del virus de 1918 muestra que los residuos aviares Gln226 y Gly228 forman un espacio angosto

para la unión a ácidos siálicos, pero que aún permite la unión de alta afinidad por los ácidos siálicos  $\alpha$ -2,6. Al parecer, el residuo 190 por sí solo determina la preferencia del virus de la pandemia de 1918 por los ácidos siálicos  $\alpha$ -2,6, en contraposición a lo que sucede con los virus H5N1 que prefieren los ácidos siálicos  $\alpha$ -2,3. Así, sólo una única mutación podría cambiar la preferencia de unión de la HA del virus aviar H5N1.<sup>40,41</sup>

Por su parte, el gen para la proteína NS está relacionado con la patogenicidad del virus porque interfiere con la respuesta inmunológica, dependiente de interferón, por parte del hospedero contra el virus. Otro rasgo característico de alta patogenicidad es la diseminación de la infección por el virus de la influenza a tejidos que carecen de la enzima tripsina. Los ciclos repetidos de replicación de cepas menos patogénicas del virus de la influenza está restringida al tracto respiratorio superior, que es donde se expresa la enzima proteolítica tripsina. Las cepas altamente patogénicas del virus de la influenza tienen una HA con un sitio de escisión que contiene muchos residuos de aminoácidos básicos. Ese sitio "multibásico" es reconocido por proteasas de las células del hospedero que se expresan más ampliamente, tales como la furina. Se piensa que la susceptibilidad de la HA para ser escindida es el rasgo que controla la diseminación del virus dentro de un organismo que ha sido infectado, incrementando así su patogenicidad. Como resultado de poseer una HA con un sitio multibásico, estos virus pueden diseminarse a través de los pulmones y, en algunos casos, por todo el organismo.<sup>43,40</sup>

La transmisibilidad y la patogenicidad del virus de la influenza son rasgos poligénicos. Y, como previamente se ha mencionado, la única forma de entender cómo es que éste fue tan altamente patogénico es reconstruir sus genes y estudiar sus propiedades. Las primeras pistas en la patogénesis del virus de 1918 se obtuvieron cuando Kobasa y cols. fueron capaces de insertar la HA y la NA del virus de 1918 en otro virus menos patogénico. Los investigadores encontraron que los virus híbridos se diseminaban más ampliamente y causaban una mayor respuesta inflamatoria, así como hemorragia en el pulmón de los ratones al causar la liberación de grandes cantidades de citoquinas y quimoquinas, en lo que ha sido llamado una "tormenta de citoquinas".<sup>41,42</sup>

Sin embargo, aún no estaba claro si otros genes, como los de las proteínas no estructurales (NS) o los de la polimerasa, contribuyeron a la letalidad del virus de

1918. La única forma de contestar esta pregunta era reconstruir el virus completo. Esto es lo que Tumpey y cols. hicieron en su estudio.<sup>43</sup> Por primera vez, un virus extinto ha sido resucitado. Ellos demostraron que el virus reconstruido mata a los ratones más rápidamente que cualquier otro virus de la influenza previamente caracterizado. Al igual que otros virus de la influenza altamente patogénicos, como el H5N1 por ejemplo, el virus de 1918 tiene una HA que es escindida en ausencia de tripsina. Sin embargo, a diferencia de cualquier otra HA de cualquier otro virus altamente patogénico, la HA del virus de 1918 no tiene un sitio de escisión multibásico que pueda ser escindido por la furina. En lugar de eso, su propia NA está involucrada en la escisión de la HA mediante un nuevo mecanismo aún no completamente entendido. Esto representa otro mecanismo mediante el cual un virus de la influenza de baja patogenicidad puede potencialmente incrementar su virulencia.<sup>43</sup>

La aparente similitud entre la génesis del virus de 1918 y el de la cepa aviar H5N1 ha causado gran preocupación a nivel mundial. Tanto el virus aviar H5N1, como el virus de la pandemia de 1918 activan su HA en forma independiente de tripsina, aunque por diferentes mecanismos. Ambos virus son altamente patogénicos en ratones. En el modelo de ratón de Tumkey, el virus de la pandemia de 1918 no se disemina más allá de los pulmones, mientras que muchos virus H5N1 se diseminan por todo el organismo, incluso a través del cerebro. El único rasgo que aún le falta al virus H5N1 para convertirse en un virus pandémico es la transmisibilidad eficiente entre humanos.<sup>43</sup>

Casi tan pronto como el virus aviar H5N1 comenzó su letal diseminación por Asia, mucha gente inmediatamente señaló a las aves silvestres migratorias como los probables culpables de dicha diseminación. Sin embargo, estas aves comúnmente portan virus menos virulentos, de baja patogenicidad (LPAI, Low Pathogenic Avian Influenza), aunque con, virtualmente, todas las combinaciones de HA y NA posibles.

No obstante, los científicos expertos en aves han estado relativamente escépticos en relación al papel que estas aves han desempeñado en la diseminación del virus. Esto es debido, en parte, a que el muestreo de decenas de miles de aves no ha logrado recolectar una sola ave viva portadora del HPAI H5N1, el cual ha causado la muerte de más de cien millones de aves domésticas y, como se dijo antes, de 256 vidas humanas hasta el 23 de marzo del presente año.

No hay reservorios naturales para virus HPAI; éstos emergen sólo después de que cepas virales LPAI han pasado de las aves acuáticas hacia pollos y pavos. La evidencia sugiere que los virus HPAI H5N1 matan patos y gansos silvestres de forma tan eficiente como lo hace con pollos. “Las aves muertas no vuelan” ha sido el refrán, al tiempo que los expertos en aves señalan que, además, las aves enfermas o moribundas no pueden diseminar el virus muy lejos. Asimismo, los brotes no se ajustan a ningún patrón migratorio conocido. Mas bien, los epidemiólogos investigadores han encontrado evidencia que sugiere que el mercado de aves, así como otras actividades humanas son responsables de su rápida diseminación.<sup>18,19</sup>

Sin embargo, los brotes de influenza aviar que se detectaron en los lagos Qinghai y Erkhel, localizados en el suroeste de China y en Mongolia, respectivamente, han puesto a pensar a los científicos en el papel que las aves silvestres pueden tener en la diseminación del virus. Esos brotes no pueden ser explicados por actividades humanas. En esas regiones hay escasas aves de corral y es difícil explicar cómo llegó el virus hasta esas regiones remotas así como definir si fueron las aves de corral o las aves silvestres las que llevaron el virus a esas áreas. Un grupo de veterinarios de la Wildlife Conservation Society tomaron 774 muestras tanto de aves muertas como vivas en el lago Erkhel, y se confirmó la presencia de HPAI H5N1 en las aves muertas; sin embargo, no se encontró evidencia de ese virus en ninguna de las muestras tomadas de gaviotas, patos y gansos vivos de esa región. Aún no se sabe qué especie llevó el virus a esas zonas, pero quizá haya especies que todavía no son identificadas que podrían estar diseminando el virus a otras partes del mundo. Las implicaciones de esto son enormes, puesto que si son las aves silvestres las que portan la enfermedad, será muy difícil, si no imposible, evitar la diseminación del virus de país en país, y detener la diseminación del virus a las aves domésticas y, de ellas, hacia los humanos.<sup>18</sup>

El virus H5N1 ha afectado, por lo menos, al 84% de las especies aviarias conocidas. En su puja por anticipar las infecciones humanas, los gobiernos han ordenado sacrificar a millones de aves, tanto enfermas como sanas. La preocupación que ha surgido debido a la influenza aviar ha generado una amenaza para la supervivencia de varias especies raras de aves (ver Figura 12). Cuando se detectan cepas virulentas de influenza aviar en alguna región, se elimina a cada ave viva en un radio determinado.

Figura 12. *Cygnus atratus*



Sin duda, esta práctica es destructiva tanto ecológicamente como económicamente, pero ésta ha sido, hasta el momento, la mejor manera de contener la expansión del virus. La vacunación de las aves puede detener la expansión de la enfermedad siempre y cuando se cuenten con técnicas de seguridad y monitoreo apropiadas, pero habitualmente es impráctico, principalmente en países en vías de desarrollo. ¿Cómo vacunar a 30 millones de aves?<sup>44</sup>

Ahora que el virus H5N1 es endémico en las aves migratorias, el potencial de una diseminación global del mismo parece inevitable. Si a esto agregamos que las cepas humanas del virus de la influenza H3N2 son endémicas en la población porcina del sureste de China, que la cepa porcina H1N1 también anda circulando en esa región, que el virus H9N2 es endémico en aves de corral, y que esa misma región es el origen probable del virus H5N1 actualmente circulante, podemos entender el por qué existe una elevada probabilidad de que ocurran fenómenos genéticos que pueden eventualmente conducir a una pandemia que se diseminaría alrededor del mundo en cuestión de meses, sino es que en semanas.<sup>17,18</sup>

El impacto de una nueva pandemia sería enorme. En Estados Unidos, por ejemplo, suponiendo que ocurriera una pandemia de la magnitud de la de 1957, se ha estimado que resultaría en 18 a 42 millones de visitas médicas, de 314,000 a 734,000 hospitalizaciones, y de 89,000 a 207,000 muertes. Extrapolando estas proyecciones a la población mundial, un cálculo grueso del impacto de la pandemia resultaría en alrededor de 1 a 2 billones de casos de influenza, de 5 a 12.5 millones de casos con enfermedad severa, y de 1.5 a 3.5 millones de muertes alrededor del mundo.<sup>45</sup>

### Patrón de una epidemia

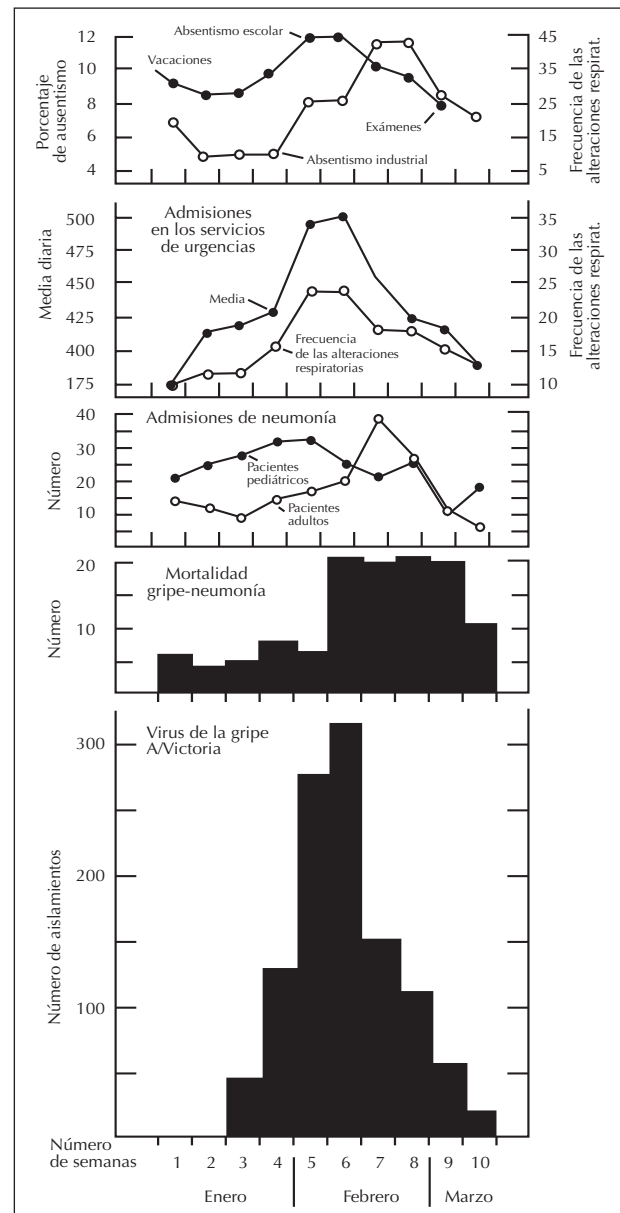
Una epidemia de influenza es un brote de la infección confinado a una localidad, sea una ciudad, un pueblo o un país. Los virus de la influenza se presentan a nivel mundial y causan brotes anuales de intensidad variable. Se estima que en Estados Unidos la epidemia anual causa de 25 a 50 millones de casos por año, lo que origina 150,000 hospitalizaciones y entre 30,000 y 40,000 muertes. Si estos cálculos son extrapolados al resto del mundo, la carga global promedio de la influenza interpandémica puede estar en el orden de un billón de casos de influenza, 3 a 5 millones de casos de enfermedad severa, y de 300,000 a 500,000 muertes cada año.<sup>46</sup>

En una comunidad dada, las epidemias causadas por el virus de la influenza tipo A tienen un patrón característico. En la Figura 13 se muestra la pauta típica de una epidemia de influenza tipo A en una comunidad urbana. Se trata de la epidemia ocurrida en Houston, Texas, Estados Unidos, en 1976, causada por el virus A/Victoria/75 (H3N2).<sup>47</sup>

Las epidemias de influenza suelen comenzar abruptamente, alcanzan su pico en dos a tres semanas, y duran de cinco a seis semanas. En las fases iniciales de la epidemia, la infección y la enfermedad aparecen en la población escolar, lo que se refleja por el absentismo a clases, el aumento de las visitas médicas y el incremento de las admisiones en hospitales pediátricos. Los niños afectados llevan el virus al hogar, donde adquieren la infección sus hermanos pequeños y los adultos. La infección y la enfermedad en las personas adultas se traduce en mayor absentismo laboral, más admisiones en los hospitales generales por diagnósticos tales como neumonía, exacerbación de enfermedad pulmonar crónica, laringotraqueítis, insuficiencia cardíaca congestiva, y aumento de la mortalidad por influenza o neumonía. En lo que concierne al virus tipo B, éste presenta una pauta de aparición semejante, aunque no se advierte un incremento de la mortalidad.

Si bien la duración de la epidemia suele ser de cinco a seis semanas, el virus está presente en la comunidad durante un número variable de semanas antes y después del periodo epidémico. Durante la fase epidémica, la duración de un brote en cada subgrupo de la población puede ser limitada, esto es, no mayor de dos semanas en un grupo cerrado.

**Figura 13.** Correlación de los índices no virológicos de la epidemia y el número de aislamientos del virus A/Victoria cada semana, Houston, Texas, Estados Unidos, 1976.



En un brote típico, como el mostrado en la Figura 13, el número de aislamientos se incrementa rápidamente y alcanza un pico a las dos o tres semanas, lo que se correlaciona con el aumento en el número de casos tipo influenza. Luego, el número de aislamientos disminuye rápidamente en las dos a tres semanas siguientes, y sólo escasos aislamientos pueden obtenerse en las semanas siguientes. Después, misteriosamente, los virus de la influenza casi nunca son nuevamente aislados durante el resto del año.



**Tabla 4.** Mes de actividad pico de influenza en Estados Unidos durante 31 temporadas

Mes de la actividad pico de influenza durante 31 temporadas en Estados Unidos, 1976-2006							
Característica	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May
Número (%) de años con actividad pico de influenza	1 (3)	4 (13)	6 (19)	14 (45)	4 (13)	1 (3)	1 (3)

El mes de actividad pico fue definido como el mes con el porcentaje más alto de especímenes respiratorios positivos para virus de la influenza. Los datos de laboratorio fueron proporcionados por los laboratorios colaborativos de la OMS en Estados Unidos (CDC, National Center for Immunization and Respiratory Diseases). <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5606a1.htm>

Los brotes de influenza ocurren en diferentes patrones estacionales, dependiendo de la región del mundo de la que estemos hablando. En los países tropicales, los virus de la influenza pueden ser aislados durante todo el año, pero las epidemias suelen estar en relación con los cambios en los patrones climáticos. Sin embargo, en los climas templados, sólo escasos aislamientos de influenza pueden ser obtenidos en las semanas previas al brote epidémico.

Las epidemias de influenza ocurren casi exclusivamente en los meses de invierno (diciembre a abril) en el hemisferio norte (ver Tabla 4), y sólo en raras ocasiones ocurren infecciones en otras épocas el año. Si una nueva cepa viral tiene un mapa antigénico significativamente diferente al del virus que circuló previamente, entonces puede encontrarse brotes tan tempranos como, por ejemplo, durante el mes de octubre. Así mismo, hay ocasiones en que el pico del brote de influenza ocurre tardíamente, hasta abril o mayo.<sup>45</sup> En el hemisferio sur, los brotes ocurren en los meses de mayo a septiembre, y pueden predecir el tipo de virus que se encontrará en el hemisferio norte durante el próximo invierno.

Dónde o cómo persiste el virus en la comunidad no se conoce. Debe existir una cadena de transmisión continua persona a persona para que el virus sobreviva. Puede detectarse cierta actividad viral en grandes centros de población durante todo el año, lo cual indica que el virus permanece endémico en la población y produce algunas infecciones subclínicas o menores.<sup>48</sup>

Las tasas de ataque son altamente variables de brote a brote. Durante las epidemias, la tasa de ataque promedio es de alrededor del 20%, pero no es inusual que en algunos grupos seleccionados pueda ser muy alta, alcanzando valores que van del 40% al 50%.<sup>48</sup>

La mortalidad producida por la influenza es un índice fidedigno del alcance de la epidemia, pero tiende a minimizar la magnitud de las epidemias por el virus tipo B, que generalmente son menos extensas, producen una enfermedad de menor severidad, y en ellas no suele haber un incremento de la mortalidad. Otra característica importante de la actividad de la influenza estacional es que conduce a un “exceso” de muertes, o “muertes ocultas”. Éstas son muertes que no son usualmente atribuidas a la influenza, aunque muchas de ellas son causadas por neumonía viral o bacteriana, secundaria a la infección por el virus de la influenza. Tomemos, por ejemplo, los caos de Inglaterra y los países bajos. En Inglaterra se ha estimado que anualmente ocurrieron entre 5,000 y 29,000 muertes en exceso, causadas por influenza, entre los años 1975 y 1990, lo que representa un número cinco veces mayor que el número de muertes atribuido a influenza en los certificados de defunción.<sup>49</sup> En los países bajos, unas 2,000 muertes anuales son atribuidas a la influenza (1.3 muertes por cada 10,000 habitantes); sin embargo, ocurren otras 2.6 muertes por 10,000 habitantes que, aunque no son atribuidas a la influenza, están directamente relacionadas con la infección inicial de influenza.<sup>50</sup>

La experiencia en cualquier año determinado refleja el interjuego entre la amplitud de la desviación antigénica del virus predominante y la disminución de la inmunidad de la población. Los tres tipos de virus de la influenza muestran desviaciones antigénicas. Sin embargo, sólo el tipo A muestra cambios antigénicos, lo cual, presuntamente, se debe a que los virus tipo B y C restringen más su variedad de hospederos. El cambio antigénico aparece en una región geográfica limitada y, con el tiempo el nuevo virus se extiende para todo el mundo por las rutas de transporte. Los virus de la influenza no parecen ser objeto de cambios antigénicos en las aves, quizá debido a su corta vida.

En países de gran extensión, por ejemplo Estados Unidos o Australia, pueden verse diferencias regionales en relación al tiempo en que ocurren los brotes e influenza. No es raro tener grandes brotes de influenza en algunas regiones, mientras que otras no muestran en lo absoluto actividad de influenza. A menudo esas comunidades que inicialmente son respetadas tiene sus brotes más tardíamente, sobre todo si el virus que ha estado circulando muestra variación antigénica significativa en relación a los virus previamente circulantes.

Por muchos años, se pensó que durante una epidemia de influenza sólo una cepa particular del virus prevalecía y que los otros virus respiratorios disminuían o incluso desaparecían de la comunidad. Actualmente, sabemos que dos cepas diferentes del mismo subtipo (por ejemplo, A/Victoria/3/75/H3N2 y A/Texas/1/77/H3N2) o que dos subtipos diferentes de influenza tipo A (H1N1 y H3N2) pueden circular simultáneamente. Mas aun, se han visto brotes simultáneos de influenza A y B, e incluso brotes de influenza A y virus sincitial respiratorio (RSV) han sido documentados. Hacia finales de la temporada de influenza 1987-1988, tres virus diferentes circularon: A/Sichuan/87/H3N2, A/Taiwan/85/H1N1, y B/Ann Harbor/86. En algunas ciudades, los tres virus pudieron ser recuperados en un mismo mes; por ejemplo, A/Taiwan/85/H1N1 apareció en una universidad, A/Sichuan/87/H3N2 causó brotes en un asilo, y B/Ann Harbor/86 estaba ocurriendo en otro asilo y en los pacientes ambulatorios vistos en una sala de emergencias, todos simultáneamente.<sup>48</sup>

En cuanto al virus de la influenza tipo C, a pesar de haber sido caracterizado desde 1947, ha habido pocos reportes en relación a sus hallazgos clínicos y epidemiológicos. Esto ha sido debido, no a su leve patogenicidad, sino más bien a las dificultades para su aislamiento.<sup>51</sup> Por mucho tiempo se pensó que el virus tipo C infectaba sólo a humanos; sin embargo, en 1983 se reportó el aislamiento de este virus en población porcina, e incluso existe evidencia que la transmisión interespecies entre humanos y cerdos ha ocurrido en la naturaleza.<sup>52,53</sup>

La infección por el virus de la influenza tipo C ocurre principalmente con un patrón epidemiológico esporádico, o bien, como brotes de enfermedad de magnitud limitada.<sup>54</sup> Sin embargo, epidemias de extensión nacional han sido reportadas en Japón. La mayoría de estas infecciones ocurre en los meses de enero a julio, un periodo de tiempo que se extiende más allá de

la temporada de influenza convencional, y coexiste con los brotes epidémicos de influenza A y B.<sup>55</sup>

El virus de la influenza tipo C afecta sobre todos a niños menores de 6 años de edad y a adultos jóvenes.<sup>54</sup> En estudios seroepidemiológicos llevados a cabo en Francia se ha demostrado que del 61% al 70% de la población se ha expuesto previamente al virus, se han encontrado las tasas más altas de seropositividad entre las personas de 16 a 30 años de edad.<sup>56</sup> Cifras similares han sido reportadas en estudios realizados en España<sup>57</sup> y Brasil.<sup>58</sup>

La diferenciación clínica entre los diferentes subtipos de influenza es muy difícil, se requieren técnicas de diagnóstico más sofisticadas, tales como cultivo viral o RT-PCR para identificar los casos específicos.<sup>59</sup> Habitualmente, la infección por el virus de la influenza tipo C suele ser de severidad leve. Pero, el virus de la influenza tipo C no se limita sólo a causar enfermedad de las vías respiratorias superiores; éste puede también causar enfermedad de vías respiratorias bajas de severidad suficiente como para requerir hospitalización, tales como bronquitis, bronquiolitis y neumonía.<sup>60,61</sup> Cerca del 20% de los niños infectados por virus de la influenza tipo C han requerido hospitalización, y de éstos, más del 70% presentan afección de vías respiratorias bajas.<sup>51</sup>

La reinfección por el virus de la influenza tipo C es un fenómeno que puede ocurrir frecuentemente, debido a que la infección no induce una inmunidad suficientemente protectora o duradera.<sup>59</sup> Los estudios genéticos realizados sugieren que la epidemiología del virus de la influenza tipo C puede caracterizarse por la presencia de muchas variantes cocirculando en un momento dado. Se han descrito seis linajes diferentes de este virus; de esta manera, la infección mixta por virus de la influenza tipo C pertenecientes a diferentes linajes daría lugar a frecuentes reordenamientos genéticos en la naturaleza, lo que resultaría en variantes virales que, de hecho, ya han ocasionado el surgimiento de brotes epidémicos.

La importancia de los virus de la influenza tipo C no ha sido bien valorada. La realización de futuros estudios clínicos y epidemiológicos ayudarán a darle su apropiado lugar a estos virus.<sup>54,60,62,63</sup>

### Impacto socio-económico de la influenza

En 1947, en respuesta al reconocimiento de la variación antigénica del virus de la influenza, la OMS

estableció un programa de vigilancia epidemiológica de influenza que opera a través de una red nacional y regional de centros para monitorear la actividad global de influenza. Los principales centros coordinadores están localizados en Londres, Melbourne, Atlanta y Tokyo, junto con otros 110 centros nacionales en 83 países alrededor del mundo.<sup>49</sup> La vigilancia para los brotes de influenza es más amplia que para cualquier otra enfermedad, con objeto de identificar la aparición temprana de nuevas cepas y preparar vacunas contra ellas antes de que se presente una epidemia. Esta vigilancia puede extenderse a la población de animales, en especial de aves, cerdos y equinos.

El impacto económico de los virus de influenza tipo A es significativo debido a la morbilidad que acompaña a las infecciones. Los costos económicos han sido estimados en 10 a 60 millones de dólares por millón de habitantes en países industrializados, lo que depende de la magnitud de la epidemia.

El análisis económico de las enfermedades puede ser separado en dos fases: una fase descriptiva, en la cual se estima la carga o impacto de la enfermedad; y una fase analítica, en la cual se evalúan las intervenciones y sus costos, así como las consecuencias de “remover” la carga de una enfermedad. El costo de cualquier enfermedad es la suma de los costos directos, los indirectos y los intangibles. Los costos directos resultan del uso de los recursos médicos y no médicos; para la influenza, éstos incluyen los costos asociados con el uso de los recursos para el cuidado de la salud y aquéllos que resultan de los gastos relacionados que efectúan tanto la comunidad como la persona. Los costos indirectos son aquéllos relacionados con pérdidas en la productibilidad y el ausentismo en trabajos y escuelas. Los costos intangibles se relacionan a los efectos en la calidad de vida y en el desempeño personal. La suma de estos costos individuales varía dependiendo de la edad y el estado de salud subyacente de la población de pacientes bajo consideración.<sup>50</sup>

Los costos directos relacionados a hospitalización y tratamiento médico son, obviamente, más grandes para los grupos de pacientes de alto riesgo. En términos generales, las tasas más altas de hospitalización ocurren entre los infantes menores de 1 año de edad, y entre las personas de la tercera edad, es la neumonía la causa más frecuente de hospitalización. De hecho, alrededor del 90% de las muertes reconocidas como asociadas a influenza ocurren en personas ma-

yores de 65 años de edad. Los costos directos están relacionados también con la presencia de enfermedades crónicas, las cuales incrementan tanto el tiempo de hospitalización como la tasa de muerte asociada a influenza.<sup>50</sup> Por ejemplo, las enfermedades cardiovasculares y pulmonares, la diabetes mellitus o el asma pueden incrementar considerablemente la hospitalización. Asimismo, la tasa de mortalidad en cualquier grupo de edad está relacionado con la presencia o ausencia de enfermedades crónicas pre-existentes; se ha reportado que la tasa de mortalidad por influenza es 50 veces mayor en pacientes con enfermedad cardiovascular, más de cien veces mayor en pacientes con enfermedad pulmonar, y aún mayor en pacientes con dos o más condiciones mórbidas, que en adultos sanos.<sup>47-50</sup>

La infección por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) es otra condición crónica que debemos tener en cuenta. Hay poca información disponible en relación a la frecuencia y severidad de la influenza en personas con infección por VIH. Un estudio retrospectivo realizado entre mujeres jóvenes y de mediana edad del programa Medicaid en el estado de Tennessee, Estados Unidos, determinó que el riesgo de hospitalizaciones por problemas cardiopulmonares en mujeres con infección por VIH era más alto durante la temporada de influenza que en cualquier otra época del año. El riesgo de hospitalización fue más grande en mujeres infectadas por VIH que en mujeres con otras condiciones médicas subyacentes. En otro estudio se estimó que el riesgo de muerte relacionado con influenza era de 94 a 146 por cien mil personas con SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), lo cual es muy grande si lo comparamos con el riesgo de 0.9 a 1.0 por cada cien mil personas de 25 a 54 años de edad sin SIDA, y con el 64-70 por cada cien mil personas de edad mayor de 65 años. Así pues, en personas infectadas con VIH los síntomas de la influenza pueden ser más prolongados y el riesgo de muerte se incrementa.<sup>64,65</sup>

Los costos indirectos pueden llegar a ser de hasta el 80% al 90% de los costos totales y se originan principalmente del ausentismo y pérdida de la productividad. Asimismo, hasta el 10% del total de ausencias por enfermedad en el trabajo se deben a influenza. El ausentismo a la escuela es también importante, y cuando los niños están enfermos, los padres a menudo faltan a su trabajo para cuidarlos. Todos estos factores contribuyen a los altos costos indirectos de la influenza.<sup>50</sup>

Los costos intangibles se derivan de la disminución en el estatus funcional de los pacientes y de la disminución en la calidad de vida tanto de los pacientes como de sus familiares o de las personas que los cuidan. Asimismo, la alteración del estatus funcional puede disminuir la capacidad del paciente para reaccionar ante un estímulo y esto puede tener efectos adversos para la salud y la seguridad en el trabajo; se ha demostrado que incluso un cuadro leve de influenza puede disminuir los tiempos de reacción en un 20% al 40%. Los efectos adversos generales sobre la calidad de vida, con pérdida de tiempo para el esparcimiento y la inhabilidad para realizar las actividades diarias normales, son también factores importantes que no deberían ser subestimados.<sup>50</sup>

En Estados Unidos por causa de la influenza se gastan alrededor de 1 a 3 billones de dólares en costos médicos directos cada año; los costos indirectos, incluyendo la pérdida de salarios por enfermedad y la pérdida de futuros ingresos económicos por muerte, son mucho más altos, del orden de 10 a 15 billones de dólares por año.<sup>44</sup> Números similarmente altos han sido obtenidos de otros estudios realizados en Francia y Alemania.<sup>50</sup>

Si bien es cierto que, en general, se considera a la influenza como un problema de salud relativamente benigno, ésta es una enfermedad grave que mata a miles y miles de personas anualmente. Por su parte, la epidemia de gripe aviar presente en Asia es una crisis de importancia mundial. Ya hemos revisado el riesgo potencial para la humanidad de otra gran pandemia de influenza relacionada con el virus de influenza A H5N1. No se le debe mirar con descuido, sólo por el hecho de que un país esté considerado "libre" de la influenza aviar, lo que ha estado ocurriendo en países de Asia, Europa y África, con el argumento equívoco de que éste es un problema sanitario propio de esos países. El término de "libres" o "exentos" es posible que se pierda en el momento menos pensado. El virus H5N1 de la influenza aviar debe considerarse como una seria amenaza a nivel mundial que requiere de una permanente y sólida vigilancia para controlarlo y evitar su difusión a otros continentes. Por ello, todas las autoridades sanitarias del mundo hacen un constante llamado de alerta a todos los gobiernos del planeta para que presten su colaboración con el fin de evitar que la enfermedad se extienda y se pueda, en esta forma, disminuir el riesgo de una posible pandemia a muy corto plazo y/o amortiguar sus efectos.<sup>66-70</sup>

#### Referencias bibliográficas:

1. Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol* 2001;91(4):572-579.
2. García-García Juan, Ramos C. La influenza, un problema vigente de salud pública. *Salud Pública, Méx.* 2006;48(3):244-267. Disponible en: [http://scielo.unam.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342006000300009&lng=es&nrm=iso](http://scielo.unam.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342006000300009&lng=es&nrm=iso).
3. Smith W, Andrewes CH, Laidlaw PP. A virus obtained from influenza patients. *Lancet* 1933; i: 66-68.
4. Francis T. A new type of virus from epidemic influenza. *Science* 1940;92:405-408.
5. Taylor RM. A further note on 1233 influenza C virus. *Archives of Virology* 1951;4(4):485-500.
6. Hirst GK. The agglutination of red cells by allantoic fluid of chicks embryos infected with influenza virus. *Science*. 1941;94(2427):22-23.
7. Potter CW. Influenza. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR, Griffiths PD, Schoub BD. *Principles and practice of clinical virology*, 5th edition. John Wiley & Sons, LTD 2004:271-297.
8. Palese P. Influenza: old and new threats. *Nat Med.* 2004;10(12 Suppl):S82-7.
9. Glezen WP. Emerging infections: pandemic influenza. *Epidemiol. Rev.* 1996;18(1):64-76.
10. Kawaoka Y, Yamnikova S, Chambers TM, Lvov DK, Webster RG. Molecular characterization of a new hemagglutinin subtype H14 of influenza virus A. *Virology* 1990;179:759-767.
11. Röhm C, Zhou N, Suss J, Mackenzie J, Webster RG. Characterization of a novel influenza hemagglutinin, H15. Criteria for determination of influenza subtypes. *Virology* 1996;217:508-516.
12. Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, Bestebroer TM, Herfst S, Smith DR et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol* 2005;79:2814-2822.
13. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992;56(1):152-79.
14. Webster RG. Influenza: An Emerging Disease. *Emerg Infect Dis* 1998;4(3):436-41.
15. Crawford PC, Dubovi EJ, Castleman WL, Stephenson I, Gibbs EP, Chen L, Smith C, Hill RC, Ferro P, Pompey J, Bright RA, Medina MJ, Johnson CM, Olsen CW, Cox NJ, Klimov AI, Katz JM, Donis RO. Transmission of equine influenza virus to dogs. *Science*. 2005;310(5747):482-5.
16. Suarez DL. Evolution of avian influenza viruses. *Vet Microbiol* 2000;74(1-2):15-27.
17. Reina J, Ortiz de Lejarazu R. Mecanismos de patogenicidad y adaptabilidad humana de las cepas gripales aviarias A (H5N1). *Rev Esp Quimioterap* 2005;18(4):273-280.
18. Normile D. Are Wild Birds to Blame? *Science* 2005;310(5747):426-8.
19. Lovell C. Are migratory wild birds being unfairly blamed? *Poultry world* 2007;161(1):26-7.
20. Peiris M, Yuen KY, Leung CW, et al. Human infection with influenza H9N2. *Lancet* 1999;354:916-17.
21. Horimoto T, Rivera E, Pearson J, Senne D, Krauss S, Kawaoka Y, Webster RG. Origin and molecular changes associated with emergence of a highly pathogenic H5N2 influenza virus in Mexico. *Virology*. 1995;213(1):223-30.
22. Subbarao K, Klimov A, Katz J, Regnery H, Lim W, Hall H, Perdue M, Wayne D, Bender C, Huang J, Hemphill M, Rowe T, Shaw M, Xu X, Fukuda K, Cox N. Characterization of an Avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science* 1998;279:393-6.

23. World Health Organization. Avian influenza Fac. sheet. Weekly epidemiological record 2006;81(14):129-36.
24. Peiris JS, Yu WC, Leung CW, Cheung CY, Ng WF, Nicholls JM, Ng TK, Chan KH, Lai ST, Lim WL, et al.: Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004;363: 617-619.
25. World Health Organization: Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A(H5N1) Reported to WHO. [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2009\\_01\\_19/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2009_01_19/en/index.html)
26. Kurtz J, Manvell RJ, Banks J: Avian influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis. *Lancet* 1996;348:901-902.
27. Peiris M, Yuen KY, Leung CW, Chan KH, Ip PL, Lai RW, Orr WK, Shortridge KF: Human infection with influenza H9N2. *Lancet* 1999;354:916-917.
28. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, Natrop G, van der Nat H, Vennema H, Meijer A, van Steenberghe J, Fouchier R, Osterhaus A, Bosman A: Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 2004;363:587-593.
29. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, Tsang DN, Que TL, Shortridge KF, Cheung PT, To WK, Ho ET, Sung R, Cheng AF: Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998;351:467-471.
30. Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD, Luong TS, Pham PM, Nguyen VC, Pham TS, Vo CD, Le TQ, Ngo TT, et al.: Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004;350:1179-1188.
31. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaowarakul W, Chunsuthiwat S, Sawanpanyalert P, Kijphati R, Lochindarat S, Srisan P, Suwan P, Osotthanakorn Y, et al.: Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005;11: 201-209.
32. de Jong MD, Bach VC, Phan TQ, Vo MH, Tran TT, Nguyen BH, Beld M, Le TP, Truong HK, Nguyen VV, et al.: Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005;352:686-691.
33. Katz JM, Lim W, Bridges CB, Rowe T, Hu-Primmer J, Lu X, Abernathy RA, Clarke M, Conn L, Kwong H, 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.
34. Buxton Bridges C, Katz JM, Seto WH, Chan PK, Tsang D, Ho W, Mak KH, Lim W, Tam JS, Clarke M, et al.: Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. *J Infect Dis* 2000, 181:344-348.
35. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, Uiprasertkul M, Boonnak K, Pittayawonganon C, Cox NJ, et al.: Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005, 352:333-340.
36. Liem NT, Lim W, World Health Organization International Avian Influenza Investigation Team, Vietnam: Lack of H5N1 avian influenza transmission to hospital employees, Hanoi, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005, 11:210-215.
37. Avian Influenza, human (09): Indonesia, Archive number 20070111.0133 [www.promedmail.org/pls/promed].
38. Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE et al. Initial genetic characterisation of the 1918 Spanish influenza virus. *Science* 1997;275:1793-1796.
39. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature* 2005;437,889-893.
40. Russell CJ, Webster RG. The genesis of a pandemic influenza virus. *Cell* 2005;123(3):368-71.
41. Lamb RA, Jackson D. Extinct 1918 virus comes alive. *Nat Med* 2005;11(11):1154-6.
42. Kobasa D, Takada A, Shinya K, Hatta M, Halfmann P, Theiriault S, Suzuki H, Nishimura H, Mitamura K, Sugaya N, Usui T, Murata T, Maeda Y, Watanabe S, Suresh M, Suzuki T, Suzuki Y, Feldmann H, Kawaoka Y. Enhanced virulence of influenza A viruses with the haemagglutinin of the 1918 pandemic virus. *Nature* 2004;431(7009):703-7.
43. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, Zeng H, Solorzano A, Swayne DE, Cox NJ, Katz JM, Taubenberger JK, Palese, P, Garcia-Sastre A. (2005). *Science* 2005; 310:77-80.
44. Waltz E. Pandemic prevention schemes threaten diversity, experts warn. *Nat Med* 2006;12(6):598.
45. Prevention and Control of Influenza . Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR* 2007;56(RR06) :1-54. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5606a1.htm>
46. World Health Organization. Acute respiratory infections. Influenza. Disponible en: [http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/ari/en/](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/)
47. Glezen WP, Couch RB. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974-76. *N Eng J Med* 1978;298(11):587-92.
48. Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR* 2007;56(RR06) :1-54. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5606a1.htm>
49. Betts RF. Influenza Virus. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th edition, Churchill Livingstone Inc 1995:1546-67.
50. Zambon MC. Epidemiology and pathogenesis of influenza. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999; 44: 3-9.
51. Calvo C, García-García ML, Centeno M, Pérez-Breña P, Casas I. Influenza C virus infection in children, Spain. *Emerg Infect Dis* 2006;12(10):1621-2.
52. Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 2001;161:441-6.
53. Guo YJ, Jin FG, Wang P, Wang M, Zhu JM. Isolation of influenza C virus from pigs and experimental infection of pigs with influenza C virus. *J Gen Virol* 1983;64 (Pt 1):177-82.
54. Kimuraa H, Abikoa C, Penga G, Murakia Y, Sugawaraa K, Hongoa S, Kitameb F, Mizutac K, Numazakic Y, Suzukic H, Nakamuraa K. Interspecies transmission of influenza C virus between humans and pigs. *Virus Research* 1997;48(1):71-79.
55. Matsuzaki Y, Sugawara K, Mizuta K, Tsuchiya E, Muraki Y, Hongo S, Suzuki H, Nakamura K. Antigenic and genetic characterization of influenza C viruses which caused two outbreaks in Yamagata City, Japan, in 1996 and 1998. *J Clin Microbiol* 2002;40(2):422-429.
56. Matsuzaki Y, Katsushima N, Nagai Y, Shoji M, Itagaki T, Sakamoto M, Kitaoka S, Mizuta K, Nishimura H. Clinical features of influenza C virus infection in children. *J Infect Dis* 2006;193(9):1229-35.
57. Manuguerra JC, Hannoun C, Aymard M. Influenza C virus infection in France. *J Infect* 1992;24:91-9.
58. Manuguerra JC, Hannoun C, Saenz MC, Villar E, Cabezas JA. Sero-epidemiological survey of influenza C virus in Spain. *European Journal of Epidemiology* 1994;10:91-4.
59. Greenbaum E, Morag A, Zakay-Rones Z. Isolation of Influenza C Virus during an Outbreak of Influenza A and B Viruses. *J Clin Microbiol* 1998;36(5):1441-1442.
60. Matsuzaki Y, Abiko C, Mizuta K, Sugawara K, Takashita E, Muraki Y, Suzuki H, Mikawa M, Shimada S, Sato K, Kuzuya M, Takao S, Wakatsuki K, Itagaki T, Hongo S, Nishimura H. A nationwide

- epidemic of influenza C virus infection in Japan in 2004. *J Clin Microbiol* 2007;45(3):783-8.
61. Matsuzaki Y, Mizuta K, Sugawara K, Tsuchiya E, Muraki Y, Hongo S, Suzuki H, Nishimura H. Frequent reassortment among influenza C viruses. *J Virol* 2003;77(2):871-81.
62. Motta FC, Luiz MO, Couceiro JNSS. Serological analysis reveals circulation of influenza C viruses, Brazil. *Rev Saúde Pública* 1000;34(2):204-5.
63. Peng G, Hongo S, Kimura H, Muraki Y, Sugawara K, Kitame F, Numazaki Y, Suzuki H, Nakamura K. Frequent occurrence of genetic reassortment between influenza C virus strains in nature. *J Gen Virol* 1996;77 (Pt 7):1489-92.
64. Szucs T. The socio-economic burden of influenza. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999;44:11-45.
65. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Griffin MR. Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged Women. *JAMA* 1999;281(10):901-7.
66. World POPClock Projection. <http://www.census.gov/ipc/www/popclockworld.html>
67. Osterholm MT. En previsión de la próxima pandemia. *Salud Pública de México* 2006;48(3):279-85.
68. Ramos C. La influenza, una oportunidad para la prevención y el control. *Salud Pública de México* 2005;47(6):294-5.
69. Mateo P. La influenza aviar podría matar 150 millones de personas. V Congreso de Avicultura que se celebró en La Habana del 11 al 13 de marzo de 2006. <http://www.iaa.cu/congreso/pilar.htm>
70. Navarro D. OMS: Una pandemia de gripe aviar podría matar a 150 millones. <http://axxon.com.ar/not/155/c-1550006.htm>

---

Correspondencia:  
Dr. Adrián Valle de la O.  
Email: [adrianvalle@usa.net](mailto:adrianvalle@usa.net)