

H5N1 ¿Segunda pandemia del siglo XXI?

(Segunda y última parte)

Dr. Constantino Cuetos Martínez^{1,2}

Dr. Fred Mórigan Ortiz^{2,3}

¹Profesor-Investigador Titular TC, ¹Coordinación de Investigación-Facultad de Medicina UAS

²Coordinación Universitaria Hospital Civil de Culiacán (CUHC), ³Director de la CUHC

Debido al alto grado de viabilidad del virus de la Influenza A (H5N1) para permanecer en el medio ambiente, otras formas de transmisión son teóricamente posibles: por vía oral, nasal o conjuntival con aguas contaminadas, fomites o excrementos aviáres utilizados como fertilizantes⁽³⁷⁾.

La transmisión humano-humano del virus A (H5N1) hasta el momento no se ha reportado como producto del contacto cotidiano en el contexto social, más bien ha ocurrido en condiciones de insalubridad y de interacción constante y prolongada, como son los casos documentados en familias que conviven hacinadas con aves domésticas, veterinarios y trabajadores de granjas avícolas, así como en el personal médico y de enfermería en el ámbito nosocomial cuando no se han acatado las medidas preventivas recomendadas^(38 a 40).

Los estudios realizados hasta la actualidad en pacientes hospitalizados han hecho posible identificar las manifestaciones clínicas en un cuadro complicado que involucran esencialmente al tracto respiratorio inferior: disnea, taquipnea, crepitación, producción de esputo sanguinolento, consolidación multifocal bilateral y evolución a síndrome de distrés respiratorio agudo; la presentación atípica de encefalopatía, gastroenteritis, diarrea acuosa, vómito, hemorragias nasales y gingivales han sido referidas por los pacientes; la falla orgánica múltiple con signos de disfunción renal y compromiso cardiaco (taquiarritmias supraventriculares), pancitopenia, síndrome de Reye y síndrome de sepsis sin bacteremia demostrada, se han presentado en los casos severos y fatales^(41 a 44).

Con la probable aparición de brotes de dimensiones pandémicas, la OMS, las agencias gubernamentales, las universidades e institutos de investigación y el sector farmacéutico en el ámbito internacional, han dedicado en el transcurso del

presente año recursos humanos, tecnológicos y financieros de manera importante para la investigación y campañas de prevención.

Las investigaciones llevadas a cabo con muestras de pacientes infectados han revelado que la hemaglutinina (H) puede ser activada por diferentes proteasas celulares al ocurrir sustitución específica en la PB2 (Glu627Lys) y sustitución en la proteína 1 no estructural (Asp92 Glu), que confieren aumento en la resistencia a la inhibición mediada por interferones y TNF_{alfa} *in vitro*, así mismo éstas modificaciones inducen a la prolongación del ciclo de replicación viral, siendo detectados en los cultivos hasta el día 16.

La respuesta inmune innata puede contribuir (de manera circunstancial y secundaria) a la exacerbación de la patogenia ya que se han encontrado en los pacientes estudiados, niveles séricos elevados de Il-1_{beta}, Il-6, Il-8, TNF_{alfa}, IFN_{gamma}, Il2r soluble, citocinas P10 IFN-inducibles y quimioatrayentes P1 de monocitos; lo anterior puede ser responsable parcial del síndrome de sepsis, distrés respiratorio agudo y falla orgánica múltiple^(45 a 49).

Otro de los hallazgos importantes es el aumento en la frecuencia de cuadros diarreicos, en los casos severos se han aislado virus en muestras fecales, sugiriendo que los virus también pueden replicarse en el tracto gastrointestinal, actualmente se desconoce si sea otra vía de transmisión⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾.

El análisis filogenético indica que el genotipo Z se ha vuelto dominante y que el virus ha evolucionado tanto en la deriva antigénica, como en el cambio de antigenicidad ya que se ha encontrado diferencias significativas en el genoma viral de los aislados en Camboya, Laos, Tailandia y Vietnam con

respecto a los obtenidos en China, Indonesia, Japón y Corea; éstas diferencias se reflejan en residuos de arginina modificados en el rompimiento polibásico de la hemaglutinina y en los sitios de unión al receptor⁽⁵²⁾.

PROFILAXIS^(53 a 55):

La OMS recomienda la utilización de algunos fármacos antivirales como acción preventiva, pero que de ninguna manera substituyen a la vacunación; se considera que ésta medida debe ser empleada en grupos de alto riesgo, como personal médico, de enfermería y paramédico hospitalario (se recomienda el uso de mascarillas N-95) para reducir la posibilidad de súper infecciones nosocomiales; así como en poblaciones en riesgo (ver Boletín Médico 8/9) para el control de epidemias en comunidades en donde circulan los virus por más de 6 a 8 semanas.

Los medicamentos antivirales específicos utilizados de forma profiláctica contra la influenza se han empleado desde hace 40 años para limitar la dispersión y reducir el impacto de los brotes epidémicos con una eficacia que oscila entre 60 a 90%; pero es importante resaltar que se deben usar como tales (profilácticos) en los casos y situaciones verdaderamente necesarias y bajo estricto control médico para evitar el riesgo de adquirir resistencia, sobre todo en las circunstancias actuales en las que han aparecido nuevos serotipos virales infectantes con propiedades antigénicas modificadas.

Actualmente se dispone de 4 fármacos antivirales contra la influenza clasificados en dos categorías: derivados de adamantano (amantadina y rimantadina), e inhibidores de neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir) aprobados por la FDA en 1966, 1993 y 1999 respectivamente, dichas categorías se basan en sus propiedades químicas y el sitio de actividad contra los virus; la amantadina y rimantadina solamente son útiles contra los virus A, mientras que oseltamivir y zanamivir son tanto para virus A como virus B, los 3 primeros se consideran apropiados para la profilaxis y el tratamiento, el zanamivir solo para tratamiento. El esquema profiláctico, terapéutico y la posología se muestran en la Tabla 1.

TRATAMIENTO^(56 a 65)

Los ensayos clínicos controlados realizados hasta el momento, indican que los 4 antivirales han sido de utilidad tanto para reducir la duración del

padecimiento (en promedio 2 días) como para evitar complicaciones, sobre todo en los grupos de riesgo; aunque es de llamar la atención que cada vez hay mayor número de reportes de resistencia a la amantadina y rimantadina en particular con la aparición de serotipos diferentes. Ambos antivirales actúan interfiriendo la proteína viral M2 dependiente de canales iónicos en la cubierta, con lo que se inhibe la replicación y por lo tanto la población de los virus, hay que recordar que solo tienen efecto sobre los virus A; la duración recomendada del tratamiento generalmente es de 5 días a las dosis indicadas para los diferentes grupos etáreos (Tabla1); los principales efectos colaterales se asocian con desórdenes gastrointestinales (nausea y vómito) y del sistema nervioso central (cefalea e insomnio), la amantadina se considera teratogénica y embriotóxica en animales, mientras que la rimantadina no ha mostrado efectos mutagénicos hasta el momento; por lo que su uso durante el embarazo queda a juicio del médico.

Los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir) actúan contra los virus de influenza A y B, ya que en ambos bloquea el sitio activo de la proteína enzimática viral neuraminidasa (ó sialidasa), induciendo la agregación de los virus en la cara interna de la superficie de las células infectadas, lo cual impide su diseminación a otras células; la agregación de viriones en la cara externa de las membranas celulares, facilita su reconocimiento por macrófagos y células presentadoras de antígenos para su eliminación por los mecanismos efectores de la respuesta inmune celular e innata, y si hay antígenos solubles, por la respuesta inmune humoral y el complemento.

Debido a que la introducción de éstos medicamentos es reciente (fueron aprobados en 1999) se dispone de escasa experiencia clínica, sin embargo los efectos colaterales indican asociación de oseltamivir con nausea y vómito, mientras que con zanamivir se ha presentado cefalea, nausea y diarrea; así mismo no se recomienda su administración en pacientes con antecedentes de enfermedades respiratorias crónicas, debido al riesgo de inducir broncoespasmo. De igual forma que los adamantanos, queda a juicio del médico su uso durante el embarazo; el esquema de tratamiento por lo general es de 5 días a la posología recomendada (Tabla 1)

La resistencia a estos antivirales solo se ha reportado en pacientes infectados por el serotipo H1N1 del virus de influenza A que presentaron substitución de un aminoácido (His274tyr), en la neuraminidasa 1, pero que no afecta la susceptibilidad

a los fármacos derivados de adamantano (amantadina y rimantadina).

Es muy importante recordar que la terapéutica antiviral tiene mayor efectividad (81 a 85%) cuando se administra al inicio del padecimiento no complicado, así mismo, la presencia de complicaciones producidas por microorganismos debe ser tratada con la antibioticoterapia correspondiente al igual que la exacerbación de las patologías preexistentes con los esquemas y procedimientos idóneos, tratando de evitar situaciones riesgosas para la vida.

El uso de corticosteroides en el tratamiento de pacientes con influenza complicada se ha utilizado en los procesos inflamatorios severos y en aquellos en los que la respuesta inmune se sobreexpresa, en ambos casos los resultados han sido variables.

Actualmente se llevan a cabo ensayos clínicos con otros fármacos: peramivir y ribavirina reformulada (antivirales) e interferón alfa (antiviral e inmunomodulador).

VACUNACIÓN^(66 a 71):

La primera línea de defensa para controlar y/o reducir los efectos de cualquier brote endémico, epidémico o pandémico es la inmunoprofilaxia por vacunación, en el caso de la influenza A actualmente existen dos tipos de vacuna: la vacuna trivalente inactivada (TIV) y la vacuna de influenza atenuada (LAIV)^(Tabla 2). En los dos se utilizan embriones de pollo para su replicación, y pueden contener pequeñas cantidades de proteínas residuales por lo que no deben administrarse a las personas con hipersensibilidad conocida al huevo, ya que existe la

Tabla 1. Esquema Terapéutico para profilaxis y tratamiento de Influenza

Table 1: Recommended Daily Dosage of Influenza Antiviral Medications for Treatment and Prophylaxis

Antiviral Agent	Age Groups (yrs)				
	1-6	7-9	10-12	13-64	≥65
Amantadine^a					
Treatment, influenza A	5mg/kg/day up to 150 mg in 2 divided doses [†]	5mg/kg/day up to 150 mg in 2 divided doses [†]	100mg twice daily [‡]	100mg twice daily [‡]	≤100 mg/day
Prophylaxis, influenza A	5mg/kg/day up to 150 mg in two divided doses [†]	5mg/kg/day up to 150 mg in two divided doses [†]	100mg twice daily [‡]	100mg twice daily [‡]	≤100 mg/day
Rimantadine^b					
Treatment, ^{***} influenza A	NA ^{**}	NA	NA	100mg twice daily ^{§§}	100 mg/day
Prophylaxis, influenza A	5mg/kg/day up to 150 mg in two divided doses [†]	5mg/kg/day up to 150 mg in two divided doses [†]	100mg twice daily [‡]	100mg twice daily [‡]	100 mg/day ^{¶¶}
Zanamivir^{***} ***					
Treatment, influenza A and B	NA	10mg twice daily	10mg twice daily	10mg twice daily	10mg twice daily
Oseltamivir					
Treatment, ^{§§§} influenza A and B	Dose varies by child's weight ^{¶¶¶}	Dose varies by child's weight ^{¶¶¶}	Dose varies by child's weight ^{¶¶¶}	75mg twice daily	75mg twice daily
Prophylaxis, influenza A and B	NA	NA	NA	75mg/day	75mg/day

NOTE: Amantadine manufacturers include Endo Pharmaceuticals (Symmetrel ®--tablet and syrup) and Geneva Pharms Tech (Amantadine HCL--capsule); USL Pharma (Amantadine HCL - capsule and tablet); and Alpharma, Carolina Medical, Copley Pharmaceutical, HiTech Pharma, Mikart, Morton Grove, and Pharmaceutical Associates (Amantadine HCL--syrup). Rimantadine is manufactured by Forest Laboratories (Flumadine (R)--tablet and syrup); Corepharma, Impax Labs (Rimantadine HCL - tablet), and Amide Pharmaceuticals (Rimantadine HCL - tablet). Zanamivir is manufactured by Glaxo SmithKline (Relenza (R) - inhaled powder). Oseltamivir is manufactured by Hoffman-LaRoche, Inc. (Tamiflu (R) - tablet). Information based on data published by the US Food and Drug Administration at www.fda.gov.

^a The drug package insert should be consulted for dosage recommendations for administering amantadine to persons with creatinine clearance ≤50 ml/min/1.73m².

[†] 5 mg/kg of amantadine or rimantadine syrup = 1 tsp/22 lbs.

[‡] Children ≥10 years who weigh <40 kg should be administered amantadine or rimantadine at a dosage of 5 mg/kg/day.

[‡] A reduction in dosage to 100 mg/day of rimantadine is recommended for persons who have severe hepatic dysfunction or those with creatinine clearance ≤10 mL/min. Other persons with less severe hepatic or renal dysfunction taking 100 mg/day of rimantadine should be observed closely, and the dosage should be reduced or the drug discontinued, if necessary.

^{**} Only approved by FDA for treatment among adults.

^{**} Not applicable.

^{§§} Rimantadine is approved by FDA for treatment among adults. However, certain experts in the management of influenza consider it appropriate also for treatment among children. (See American Academy of Pediatrics, 2000 Red Book.)

^{¶¶} Older nursing-home residents should be administered only 100 mg/day of rimantadine. A reduction in dosage to 100 mg/day should be considered for all persons aged ≥65 years if they experience possible side effects when taking 200 mg/day.

^{***} Zanamivir administered via inhalation using a plastic device included in the medication package. Patients will benefit from instruction and demonstration of the correct use of the device.

^{¶¶¶} Zanamivir is not approved for prophylaxis.

^{§§§} A reduction in the dose of oseltamivir is recommended for persons with creatinine clearance <30 ml/min.

^{¶¶¶} The dose recommendation for children who weigh ≤15 kg is 30 mg twice a day, for >15 to 23 kg children the dose is 45 mg twice a day, for >23 to 40 kg children the dose is 60 mg twice a day, and for children >40 kg, the dose is 75 mg twice a day.

posibilidad de inducir reacciones de anafilaxia; así mismo, al igual que con otros esquemas de vacunación, no se recomienda su aplicación en padecimientos que cursen con cuadros febriles ni durante el embarazo; los reportes actuales no contraindican la vacunación en el período de lactancia. No debe ser administrada antes de 72 horas del término de un tratamiento antiviral previo, ni instituir esquemas terapéuticos antivirales hasta 2 semanas postvacunación.

Tabla 2. Vacunas TIV y LAIV

TABLE 2. Influenza vaccine manufacturers and projected supplies for the 2005-06 influenza season

Manufacturer	Vaccine	Formulation	Contains thimerosal preservative	Age indication	No. of projected doses
Sanofi Pasteur, Inc.	Fluzone [®] trivalent inactivated influenza vaccine (TIV)	Multidose vial	Yes	≥6 mos	60 million [*]
		Single-dose prefilled 0.5 mL syringe or vial	No	≥36 mos	
		Single-dose prefilled 0.25 mL syringe	No	6-35 mos	
Chiron Corporation	Fluvax [™] TIV	Multidose vial	Yes	≥4 yrs	18-26 million [†]
		Single-dose prefilled 0.5 mL syringe	No [‡]	≥4 yrs	
GlaxoSmithKline, Inc.	Fluarix [™] TIV	Single-dose prefilled 0.5 mL syringe	No [‡]	≥18 yrs	8 million
MedImmune Vaccines, Inc.	FluMist [™] live-attenuated influenza vaccine (LAIV)	Single-dose nasal sprayer	No	Healthy, nonpregnant persons aged 5-49 yrs	3 million

^{*} Approximately 6-8 million of the 60 million doses are projected to be distributed in single-dose prefilled syringes or vials.

[†] Chiron projects that the majority of its vaccine doses will be distributed by the end of October 2005; the exact timing of distribution was uncertain as of August 30, 2005. A minimal number of doses of Chiron thimerosal-free formulation might be available in late season.

[‡] These preparations contain traces of thimerosal from the production process.

Al comparar ambas vacunas se encuentran similitudes y diferencias (Tabla 3) las dos están elaboradas para los mismos antígenos virales y se aplican anualmente (cada año se modifican las especificidades antigénicas dependiendo de los serotipos circulantes) entre las diferencias destacan que las vacunas atenuadas (LAIV) se recomiendan para personas sanas mayores de 5 años y menores de 50 y no debe ser aplicada en grupos de riesgo (excepto personal médico y hospitalario previamente sano) su aplicación es únicamente en atomización intranasal (0.25 ml en cada nostrilo) como dosis única.

Tabla 3. Características de vacunas LAIV y TIV

TABLE 3. Live, attenuated influenza vaccine (LAIV) compared with inactivated influenza vaccine

Factor	LAIV	Inactivated influenza vaccine
Route of administration	Intranasal spray	Intramuscular injection
Type of vaccine	Live virus	Killed virus
No. of included virus strains		Same as LAIV
Vaccine virus strains updated	Annually	Same as LAIV
Frequency of administration	Annually	Same as LAIV
Approved age and risk groups [*]	Healthy persons aged 5-49 yrs	Persons aged ≥6 mos
Can be administered to family members or close contacts of immunosuppressed persons not requiring a protected environment	Yes	Yes
Can be administered to family members or close contacts of immunosuppressed persons requiring a protected environment (e.g., hematopoietic stem-cell transplant recipients)	Inactivated influenza vaccine preferred	Yes
Can be administered to family members or close contacts of persons at high risk but not severely immunosuppressed	Yes	Yes
Can be simultaneously administered with other vaccines	Yes [†]	Yes [‡]
If not simultaneously administered, can be administered within 4 weeks of another live vaccine	Prudent to space 4 weeks apart	Yes
If not simultaneously administered, can be administered within 4 weeks of an inactivated vaccine	Yes	Yes

^{*} Populations at high risk from complications of influenza infection include persons aged ≥65 years; residents of nursing homes and other chronic-care facilities; those persons with chronic medical conditions; adults and children with chronic disorders of the pulmonary or cardiovascular systems; adults and children with chronic metabolic diseases (including diabetes mellitus), renal dysfunction, hematopathies, or immunosuppression; children and adolescents receiving long-term aspirin therapy (at risk for developing Reye syndrome after wild-type influenza infection); pregnant women; and children aged 6-23 months.

[†] No data are available regarding effect on safety or efficacy.

[‡] Inactivated influenza vaccine coadministration has been evaluated systematically only among adults with pneumococcal polysaccharide vaccine.

Las vacunas inactivadas (TIV) contienen virus desactivados sin capacidad de replicación, la formulación original contiene timerosal, que es un compuesto mercurial (25microgramos) y es utilizado como preservativo, aunque no hay evidencia fehaciente de que pudiera causar intoxicación o asociarse con desórdenes neurológicos desmielinizantes como el Síndrome de Guillain-Barré; debido a lo anterior, el Servicio de Salud Pública y la FDA recomendaron en 1999 que se reformulara a concentraciones menores de 1 microgramo/dosis o de preferencia sin timerosal, la presentación actual ya no lo contiene, la vía de administración es intramuscular (deltoidea en adultos y vasto lateral en pediátricos) su aplicación es de 6 meses en adelante; las dosis recomendadas por grupos de edad se muestran en la Tabla 4

Para ambos tipos la composición preparada para el período 2005-2006 es: antígenos virales A/California/7/2004(H3N2)-like ó su equivalente A/NewYork/55/2004(H3N2), A/NewCaledonia/20/99 (H1N1)-like y B/Shangai/361/2002-like ó sus equivalentes B/Jilin/20/2003 ó B/Jiangsu/10/2003, La composición anterior fue seleccionada con base en la representatividad de los virus que circularon y sus propiedades antigénicas para evocar respuestas inmunológicas controladas durante 2003-2004 y para los serotipos que comúnmente han circulado en el ámbito mundial desde hace 50 años; pero hay que resaltar que no está incluido el genotipo viral H5N1 (ver mas adelante)

La efectividad de ambas vacunas depende principalmente de la edad (mayor respuesta inmunológica positiva de 18 a 50 años) y el estado de inmunocompetencia de los individuos (menor grado de respuesta y mayor riesgo en pacientes con inmunodeficiencias, inmunosupresión, enfermedades autoinmunes y crónico-degenerativas) así como el rango de similitud antigénica entre la vacuna y los serotipos circulantes, por ejemplo habrá mayor grado de protección de la vacuna H1-H3, NI-N2 contra cepas que comparten epítomos semejantes en alguna de las dos proteínas (H1 ó H3 N6), (H4 N1 ó N2) que con otras que difieren en ambos (H6N8).

Como se mencionó anteriormente, las vacunas actuales NO incluyen el serotipo H5N1 del virus de influenza A, por lo que los Centros e Institutos de Investigación que colaboran con la OMS en la Red Internacional de Vigilancia de la Influenza están desarrollando desde abril de 2005 vacunas contra

los serotipos H5N1, H7N7 y H9N2 por recombinación genética reversa con las cepas virales: A/Vietnam/1194/04, A/Vietnam/1203/04 y A/Hong Kong/213/03, se espera tener los prototipos con los resultados de los ensayos clínicos para principios de 2006^(ver direcciones electrónicas)

CONSIDERACIONES^(72 a 78):

Actualmente NI la OMS, NI los Sistemas Nacionales de Salud (infraestructura hospitalaria, centros asistenciales y laboratorios de diagnóstico) están preparados para enfrentar con éxito una pandemia (viral o por microorganismos) altamente patogénica, infectiva y sobre todo aquo y/o aero transmisible, lo peor del caso es que la población tampoco lo está.

La emergencia de virus clasificados como extremadamente peligrosos como Ébola-Marburgo, Hanta, Zaire, Nipha - Hendra y Nilo entre otros, ya han dado muestras de su capacidad destructiva y de modificación genómica para cruzar las barreras interespecies.

Dos ejemplos llaman poderosamente la atención de los científicos e investigadores y a últimas fechas también de los gobiernos:

La última pandemia del siglo pasado, aún vigente y con sesgos de llegar a estar fuera de control: nos referimos al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida cuyo agente etiológico y transmisor es el virus VIH; los esfuerzos en el ámbito mundial han sido enormes en las esferas gubernamentales, sociales y científicas para tratar de detenerlo, hasta hoy se ha conseguido parcialmente a través de programas preventivos, concientización social, el descubrimiento de nuevos fármacos y de novedosas perspectivas científicas como la utilización de virus para atacar virus^(figura 1).

El otro ejemplo es la primera pandemia de este siglo: el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) producido por el coronavirus SARS-CoV (que irrumpió con 7 serotipos y actualmente se “estima controlada”); se supone que ambas pandemias han sido producidas por zoonosis (transmitidas por animales a los seres humanos)

Con relación a la probable segunda pandemia de este siglo: Influenza A (H5N1) es interesante observar que hasta 1997 las causantes de influenza A humana eran las cepas con características antigénicas H1N1, H1N2, H2N2, H2N3 y H3N2 las cuales exhibieron un comportamiento epidemiológico

normal de 1998 a 2003 con respecto a las temporadas estacionales ^(gráfica A)

Tabla 4. Posología por grupos etáreos de la vacuna TIV. Recomendada en Estados Unidos para 2005-2006

TABLE 4. Inactivated influenza vaccine* dosage, by age group — United States, 2005–06 season

Age group†	Dose	No. of doses	Route‡
6–35 mos	0.25 mL	1 or 2¶	Intramuscular
3–8 yrs	0.50 mL	1 or 2¶	Intramuscular
≥9 yrs	0.50 mL	1	Intramuscular

* A 0.5-mL dose contains 15 mg each of A/California/7/2004 (H3N2)-like, A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like, and B/Shanghai/361/2002-like antigens. For the A/California/7/2004 (H3N2)-like antigen, manufacturers may use the antigenically equivalent A/New York/55/2004 virus, and for the B/Shanghai/361/2002-like antigen, manufacturers may use the antigenically equivalent B/Anhui/20/2003 virus or B/Jiangsu/10/2003 virus. Manufacturers include Sanofi Pasteur, Inc. (formerly Aventis Pasteur, Inc.) (Fluzone® split virus); and Chiron (Fluvirin™ purified-surface-antigen vaccine). Fluzone is approved by the Food and Drug Administration for use among persons aged ≥6 months. Fluvirin is approved for use in persons aged ≥4 years. For further product information, call Sanofi Pasteur at 800-822-2463 or Chiron at 800-244-7668.

† Because of their decreased potential for causing febrile reactions, only split-virus vaccines should be used for children aged <13 years. Whole-virus vaccine is not available in the United States. Split-virus vaccine might be labeled as split, subvirion, or purified-surface-antigen vaccine. Immunogenicity and side effects of split- and whole-virus vaccines are similar among adults when vaccines are administered at the recommended dosage.

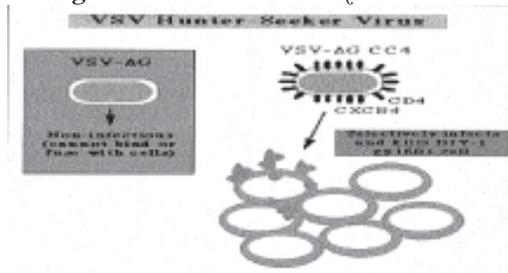
‡ For adults and older children, the recommended site of vaccination is the deltoid muscle. The preferred site for infants and young children is the anterolateral aspect of the thigh.

¶ Two doses administered at least 1 month apart are recommended for children aged <9 years who are receiving influenza vaccine for the first time.

Fé de errata: en la primera línea del pie de figura dice “dose contains 15mg...”; debe decir: “dose contains 15µg...”

De forma “coincidental” hacia diciembre de 2003 disminuyen de manera notable los serotipos antes citados al hacer su aparición en humanos el H5N1, H7N7, H7N2y3 y H9N2; aquí hay que señalar que desde entonces la búsqueda de éstas nuevas cepas ha sido más acuciosa, por lo que emerge la duda de si disminuyeron las anteriores o se ha descuidado su tipificación y seguimiento.

Figura 1. Virus “buscadores-cazadores de virus”

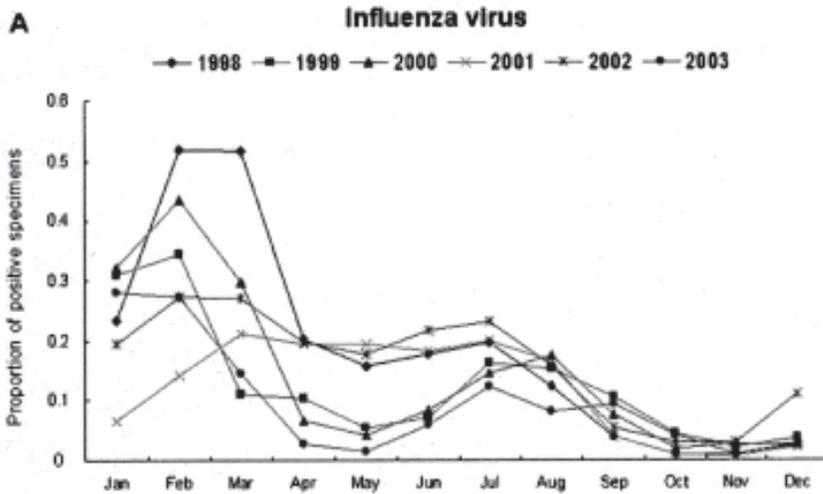


Así mismo, se ha observado cambios en la proporción de manifestación de otros virus con relación al período 1998-2003^(gráfica B)

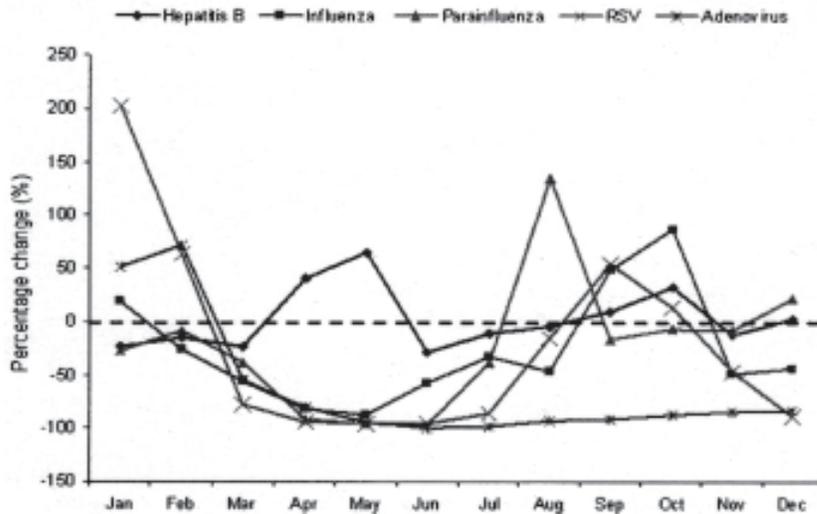
Lo preocupante de la situación es que cada vez mayor número de virus letales son capaces de dispersarse en nichos ecológicos distintos a los habituales, con modificaciones génicas como potencial de replicación e infectividad incrementadas y vías de transmisión diferentes, amén de que teóricamente es factible la aparición (natural ó inducida) de virus híbridos; así como la capacidad

adquirida por mutaciones de invadir otros organismos como el humano; pero lo más preocupante es la ignorancia y la apatía de la gente.

Gráfica A. Patrón de aparición y crecimiento de las cepas conocidas de *Virus de influenza A humana 1998-2003*



Gráfica B. Expresión de diferentes virus en humanos durante 2003 por temporada estacional



NO OLVIDAR QUE:

**LA EVOLUCIÓN DE LAS ESPECIES
CONTINÚA
LA MANIPULACIÓN GENÉTICA ES
UNA DE LAS ARMAS
MÁS PODEROSAS DESCUBIERTAS POR
LA HUMANIDAD
Y
LA ESPECIE QUE VA “CONTRA
NATURA” SE EXTINGUE**

REFERENCIAS

1. Peiris, JS; Chu, CM; Cheng, VC., et al. WHO Report: clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* (2003),361.1767-72
2. Zambon, M. and Nicholson, GK. Sudden acute respiratory syndrome; *BMJ* (2003); 326: 669-70 (29 march).
3. Holmes, KV; SARS-Associated Coronavirus, *NEJM* (2003) may 15, No. 20; 348: 1948-51
4. Rota AP, Oberste SM, Monroe SS., et al. Characterization of a novel Coronavirus Associated with SARS; *Science* (2003), 300, iss5624, may30: 1394-99
5. Drosten,C; Gunther, S; Preiser W. et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with SARS, *NEJM* (2003) may 15, No. 20; 348: 1967-76
6. Holmes, KV; SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy; *J Clin Invest.* (2003) June 1 111 (11): 1605-9
7. CCDR (Canada communicable disease report) (2003), *Epidemiology, clinical, presentation a laboratory investigation of SARS*; april 15; vol. 29-08.
8. CDC; MMWR, Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome- Worldwide 2003, March 21/ 52(11) 226-38. Direcciones electrónicas:<http://www.who.int/csr/sars> <http://www.cdc.gov/sars> <http://www.niaid.nih.gov/sars>
9. Writing Committee of the WHO Consultation on Human Influenza A/H5; *NEJM* (2005); 353:1354-65 y 1374-85.
10. WHO Global Influenza Program Surveillance Network; *Emerg Infect Dis* (2005); 11: 1515-21
11. Murphy BR WR. Orthomyxoviruses. In: *Fields virology*, Fields KD, Howley PM. Eds. Philadelphia, PA: (1996), Lippincott: 1397-445
12. Shinya, K. Hatta, M. Yamada, S. et al. (2005) Characterization of a Human H5N1 Influenza A virus isolated. *J. Virol.* August 1; 79 (15): 9926-32.
13. Puthavathana, P. Auewarakul, P. Charoenying, C. et al (2005). Molecular characterization of the complete genome of human influenza H5N1 virus isolates from Thailand; *J. Gen. Virol.*, february 1, 86 (2): 423-33.
14. Lipatov, A.S. Govorkova, E.A. Webby, J.R. Peiris, M. et al. (2004) Influenza: Emergence and Control; *J. Virol.* September 1, 78 (17) 8951-59.
15. Maines, R.T. Lu, H.X. Erb, M.S. et al. (2005) Avian Influenza (H5N1) Viruses Isolated from Humans in Asia in 2004 Exhibit Increased Virulence. *J. Virol.* September 15; 79 (18): 11788-800.
16. Fouchier, RAM. Schneeberger, MP. Rozendaal, WF. et al. (2004); Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal respiratory distress syndrome; *PNAS* february 3; 101, (5): 1356-61.
17. Hatta M, Gao O, Halfmann P. (2001) Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses, *Science*; 293: 1840-42.
18. de Wit, E. Munster, JV. Spronken, JIM. et al. (2005); Protection of mice against lethal infection with highly pathogenic H7N7 influenza A virus by using a

- recombinant low pathogenicity vaccine strain; *J. Virol.* October 1; 79 (19):12401-407.
19. Li, KS. Guan, Y. Wang J. et al. (2004) Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia; *Nature*; 430:209-13.
 20. Liu, J. Xiao, H. Lei, F. et al. (2005) Highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in migratory birds; *Science*; 309: 1205-08.
 21. Ungchusak, K. Auewarakul, P. Dowell, FS. et al. (2005) Probable person to person transmission of avian influenza A (H5N1); *NEJM*; January 27; 352 (4): 333-40.
 22. Monto, AS. Gravenstein, S. Elliot, M. et al. (2000) Clinical signs and symptoms predicting influenza infection; *Arch Intern Med*; 160: 3243-7.
 23. Boivin, G. Hardy, I. Tellier, G. et al. (2000) Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition; *Clin Infect Dis*; 31: 1166-9.
 24. Simonsen L. Clarke MJ. Williamson, GD. et al (1997) The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health*, 87: 1944-50.
 25. Simonsen L. Clarke MJ. Schonberger, LB. et al (1998) Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J Infect Dis*; 178: 53-60.
 26. Yuen KY. Chan PK. Peiris M. et al (1998) Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus; *Lancet*; 351:467-71.
 27. World Health Organization. WHO interim guidelines on clinical management of humans infected by influenza A (H5N1). (2005) September 2.
 28. Dunn JD, Gordon GL, Kelley C, Carroll KC. (2003) Comparison of the Denka-Seiken INFLU A-B Quick and BD Directigen Flu A+B kits with fluorescent-antibody staining and shell vial culture methods for rapid detection of influenza viruses. *J Clin Microbiol*; 41: 2180-2183
 29. Landry ML and Ferguson D. (2003) Suboptimal detection of influenza virus in adults by the Directigen Flu A+B enzyme immunoassay and correlation of results with the number of antigen-positive cells detected by cytospin immunofluorescence. *J Clin Microbiol*; 41: 3407-09.
 30. Cazacu AC, Demmler GJ, Neuman MA, et al. (2004) Comparison of a new lateral flow chromatographic membrane immunoassay to viral culture for rapid detection and differentiation of influenza A and B viruses in respiratory specimens. *J Clin Microbiol*; 42: 3661-64.
 31. Rawlinson WD, Waliuzzaman ZM, Fennell M. et al. (2004) New point of care test is highly specific but less sensitive for influenza A and B in children and adults; *J Med Virol.* 74:127-31.
 32. Landry ML, Cohen S, Ferguson D. (2004) Comparison of Binax NOW and Directigen for rapid detection of influenza A and B. *J Clin Virol.* 31: 113-15.
 33. Weinberg A and Walker M. (2005) Evaluation of three immunoassay kits for rapid detection of influenza A and B. *Clin and Diagnost Lab Immunol.*, 12: 367-70.
 34. Spackman EA (2002) Development of a real-time reverse transcriptase PCR assay for type A influenza virus and the avian H5 and H7 hemagglutinin subtypes. *J Clin Microbiol.* 40: 3256-60.
 35. Lee CW, Suarez DL, (2004) Application of real-time RT-PCR for the quantitation and competitive replication study of H5 and H7 subtype avian influenza virus. *J Virol Meth*; 119: 151-58.
 36. WHO Geneva (2005) Recommended laboratory test to identify avian influenza A virus in specimens from humans. June-September. Technical Working Group
 37. Bridges CB. Kuehnert MJ. Hall CB. (2003) Transmission of influenza: implications for control in health care settings. *Clin Infect Dis*; 37: 1094-1101.
 38. Bridges CB. Lim W. Hu Primmer J. et al. (2002) Risk of influenza A (H5N1) among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998. *J Infect Dis*; 185:1005-010.
 39. Liem MT. (2005) World Health Organization International Avian Influenza Investigation Team, Vietnam: H5N1 avian influenza transmission to hospital employees. *Emerg Infect Dis*; 11: 210-15.
 40. Schultsz C. Dong VC. Chau NVV et al. (2005) Avian influenza H5N1 and healthcare workers. *Emerg Infect Dis*; 11: 1158-59.
 41. Chan PK. (2002) Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* ; 34:Suppl 2: S58-S64.
 42. Hien TT. Liem NT. Dung NT et al (2004) Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *NEJM*; 350: 1179-88.
 43. Peiris JS. Yu WC. Leung CW et al (2004) Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet*; 363: 617-19.
 44. Chotpitayasunondh T. Ungchusak K. Hanshaworakul W et al. (2005) Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis*; 11: 201-09.
 45. To KF, Chan PK, Chan FK et al. (2001) Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J Med Virol*; 63: 242-46.
 46. Seo SH, Hoffman E, Webster RG (2002) Lethal H5N1 influenza viruses escape host-antiviral cytokine responses. *Nat Med*; 8: 950-54.
 47. Cheung CY, Poon LL, Lau AS et al. (2002) Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet*; 360: 1831-37.
 48. Horimoto T, Fukuda N, Iwatsuki-Horimoto K et al. (2004) Antigenic differences between H5N1 human influenza viruses isolated in 1997 and 2003. *J Vet Med Sci*; 66: 303-05.
 49. Govorkova EA, Rehg JE, Krauss S et al. (2005) Lethality to ferrets of H5N1 influenza viruses isolated from humans and poultry in 2004. *J Virol*; 79: 2191-98.
 50. de Jong MD, Cam BV, Qui PT, et al. (2005) Fatal Avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *NEJM*; 352: 686-91.
 51. Uiprasertkul M, Puthavatahana P, Sangsiriwut K et al. (2005) Influenza A H5N1 replication sites in humans. *Emerg Infect Dis*; 11: 1036-41.
 52. Guan Y, Peiris JSM, Lipatov AS et al. (2002) Emergence of multiple genotypes of H5N1 avian influenza viruses in Hong Kong. *Proc Natl Acad Sci USA*; 99:8950-55.

53. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR et al (2003) Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *BMJ*; 326: 1235-44.
54. Jefferson T, Deeks JJ, Demicheli V, et al (2004) Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*; (3):CD001169.
55. CDC (2005) Influenza Antiviral Medications: 2005-06 Chemoprophylaxis (Prevention) and Treatment; guidelines and recommendations; October 21: 1-18
56. Tominack RL, Hayden FG. (1987) Rimantidine hydrochloride and amantadine hydrochloride use in influenza A virus infections. *Infect Dis Clin North Am*;1:459-78
57. Wintermeyer SM, Nahata MC. (1995) Rimantadine: A clinical perspective. *Ann Pharmacother*; 29: 299-310.
58. Monto AS, Fleming DM, Henry D, et al (1999) Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infection. *J Infect Dis*; 180: 254-61.
59. Keyser LA, Karl M, Nafziger AN et al (2000) Comparison of central nervous system adverse effects of amantadine and rimantadine used as sequential prophylaxis of influenza A in elderly nursing home patients. *Arch Intern Med*; 160: 1485-8.
60. Lee C, Loeb M, Phillips A et al (2000) Zanamivir use during transmission of amantadine-resistant influenza A in a nursing home. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 21: 700-04.
61. Leneva IA, Roberts N, Govorkova EA, et al (2000) The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1047/99 (H9N2) influenza viruses. *Antiviral Res*; 48: 101-15.
62. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al (2000) Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *JAMA*; 283: 1016-24.
63. Govorkova EA, Leneva IA, Goloubeva OG, et al (2001) Comparison of efficacies of RWJ-270201, zanamivir, and oseltamivir against H5N1, H9N2, and other avian influenza viruses. *Antimicrob Agents Chemother*; 45: 2723-32.
64. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al (2004) Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis*; 189: 440-49.
65. Ward P, Small I, Smith J, et al (2005) Oseltamivir (tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother* ;55: Suppl 1:i5-i21.
66. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J et al. (1998) The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *NEJM*; 338: 1405-12.
67. Treanor JJ, Wilkinson BE, Maseoud F et al. 2001) Safety and immunogenicity of a recombinant hemagglutinin vaccine for H5 influenza in humans. *Vaccine*; 19:1732-37.
68. Nicholson KG, Colegate AE, Podda A et al (2001) Safety and antigenicity of non-adjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a randomised trial of two potential vaccines against H5N1 influenza. *Lancet*; 357: 1937-43.
69. Stephenson I, Bugarini R, Nicholson KG, et al. (2005) Cross-reactivity to highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses after vaccination with nonadjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a potential priming strategy. *J Infect Dis*; 191: 1210-15.
70. MMWR (CDC Atlanta) (2005) Prevention and Control of Influenza. July 29/54 (RR08): 1-40.
71. MMRW (CDC Atlanta) Weekly(2005) Influenza Vaccine Supply and Recommendations for Prioritization During the 2005-06 Influenza Season. September 2/54 (34):850.
72. Webby RJ, Webster RG. (2003) Are we ready for pandemic influenza? *Science*; 302: 1519-22.
73. Rezza G (2004) Avian influenza: a human pandemic threat? *J Epidemiol. Community health*, october 1; 58 (10): 807-08.
74. Webby RJ, Perez DR, Coleman JS et al (2004) Responsiveness to a pandemic alert: use of reverse genetics for rapid development of influenza vaccines. *Lancet*; 363: 1099-103
75. Macfarlane JT, Lim WS (2005) Bird flu and pandemic flu. *BMJ* 331: 975-76.
76. Bartlett JG, Hayden FG, (2005) Influenza A (H5N1): Will it Be the Next Pandemic Influenza? Are we Ready? *Ann Intern Med* 143:460-62.
77. Longini IM jr, Nizam A, Xu S, et al (2005) Containing Pandemic Influenza at the Source. *Science* 309: 1083-87.
78. Stohr K. (2005) Avian Influenza and Pandemics- Research Needs and Opportunities. *NEJM* 352: 405-07.

Direcciones Electrónicas:

<http://www.who.int/csr/flu> <http://www.cdc.gov/flu>

<http://www.niaid.nih.gov/flu>

[http:// europa.eu.int/comm/health/influenza](http://europa.eu.int/comm/health/influenza)

National Institute for Biological Standards and Control
e-mail: enquiries@nibsc.ac.uk

WHO Collaborating Center, CDC e-mail: ncox@cdc.gov

WHO Collaborating Center, St. Jude Children's Research

Hospital e-mail: Robert.webster@stjude.org

whoinfluenza@who.int