

# H5N1 ¿Segunda pandemia del siglo XXI?

## (Primera Parte)

Dr. Constantino Cuetos Martínez<sup>1,2</sup>

Dr. Fred Mórigan Ortiz<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Profesor-Investigador Titular TC, <sup>1</sup>Coordinación de Investigación-Facultad de Medicina UAS

<sup>2</sup>Coordinación Universitaria Hospital Civil de Culiacán (CUHC), <sup>3</sup>Director de la CUHC

A finales del 2002 y durante los primeros 8 meses del 2003, se registró la primer pandemia del siglo XXI conocida como Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS) que ocasionó la alerta mundial de las autoridades sanitarias al afectar 29 países, fue ocasionada por virus de la familia coronavirus (SARS-CoV) que infectó a los humanos (con 7 serotipos), presumiblemente por zoonosis, cuyo saldo fue de más de 8,000 personas infectadas y 774 defunciones atribuibles al virus (confirmadas por caracterización genómica) y que actualmente se “estima” controlada<sup>(1a 8)</sup>.

Desde 1997 en Hong Kong, se registraron los primeros casos aislados en humanos de lo que podría ser la segunda pandemia de éste siglo, llamada originalmente de “Influenza Aviar” reportándose de diciembre de 2003 a octubre de 2005 ante la OMS, 122 casos confirmados y 62 decesos en 12 países<sup>(9,10)</sup>.

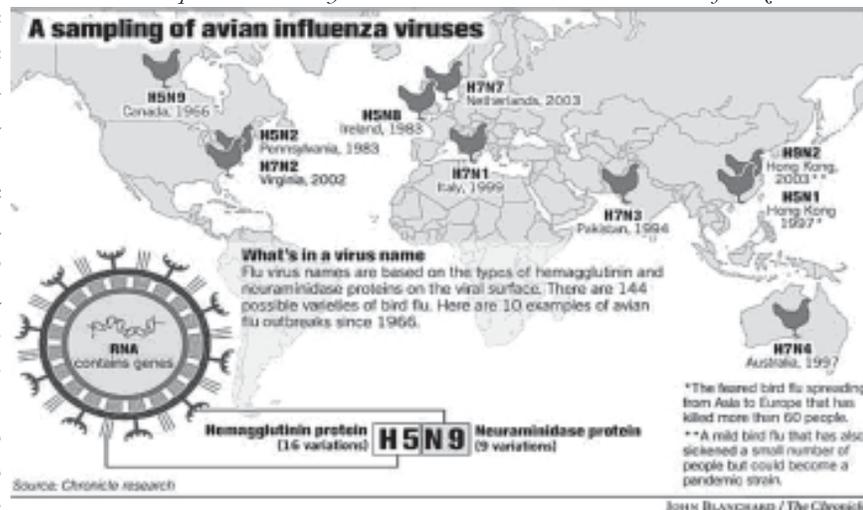
Los antecedentes históricos de esta enfermedad se remontan a la epidemia de la llamada “influenza española” en 1918 que ocasionó la muerte de alrededor de 5 millones de gente; otra epidemia importante ocurrió en 1957, siendo en 1961 en Sudáfrica cuando se aisló por primera vez el virus de la influenza A H5N1 considerado como el agente causal de la influenza aviar y con distribución a escala mundial entre las aves en estado silvestre, transmitiendo el virus a través de secreciones a las domésticas y en cautiverio; registrándose al menos 10 epidemias en 8 países<sup>(Cuadro 1)</sup>

Lo anterior posiblemente no tendría mayor trascendencia, excepto por 2 circunstancias: la primera tiene

que ver con el alto grado de mutación y recombinación del genoma viral y la segunda con la capacidad de transmisión a las personas y su diseminación interhumanos.

Actualmente se conocen 3 tipos de virus de la influenza: A, B y C siendo los tipos B y C de escasa importancia (hasta el momento) ya que producen cuadros respiratorios benignos y autolimitados, mientras que el tipo A es el más agresivo y patogénico; los 3 tipos pertenecen a la familia orthomyxoviridae, son virus con 7 a 8 segmentos de ARN de hebra lineal sencilla (ss) y transcripción en sentido negativo (ns), la longitud total del genoma oscila entre 12,000 y 15,000 nucleótidos (nt), el orden (1 a 8) de los segmentos secuenciados muestran 2300 a 2500nt, 2300 a 2500nt, 2200 a 2300nt, 1700 a 1800nt, 1500 a 1600nt, 1400 a 1500nt y 1000 a 1100nt respectivamente, además contienen ribonucleoproteínas en forma helicoidal<sup>(micro1)</sup>; generalmente tienen forma esférica<sup>(micro2)</sup> (diámetro

Cuadro 1 Epidemias aviarias y características taxonómicas del virus de Influenza A

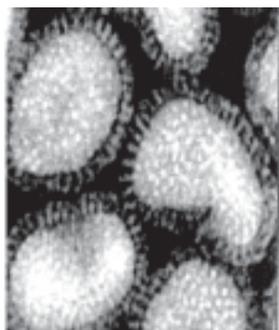


de 200nm), aunque en ocasiones adoptan formas filamentosas de hasta 3000nm; presentan una cápside lipoprotéica con proyecciones de 10 a 14nm en su superficie (alrededor de 500), éstas “espinas” son glicoproteínas características de éstos virus; en el tipo A (Influenza A virus) se han identificado 2 glicoproteínas: la hemaglutinina (HA ó H) con 16 variantes (proteínas H1 a H16) y la neuroaminidasa (NA ó N) con 9 variantes (proteínas N1 a N9)<sup>(figs1y2)</sup> las cuales han servido para tipificarlos y reconocer los diferentes serotipos (teóricamente 144), así como para la prescripción de antivirales específicos y diseño de vacunas<sup>(11,12,13)</sup>.



influenza virus with viral genome & helical ribonucleoprotein

Micrografía 1. Genoma viral y ribonucleoproteínas en formahelicoidal



human influenza viruses

Micrografía 2. Virus de Influenza A obtenidos de pacientes infectados

Como se mencionó anteriormente, entre los riesgos potencialmente peligrosos de estos virus está su alto grado de recombinación y modificación del genoma, lo que puede ocurrir de 2 formas: la llamada “deriva antigénica”(antigenic drift) o cambios puntuales cuyos efectos producen resistencia a los anticuerpos preformados por una infección previa, así como la ineficacia de vacunas “no actualizadas”. El segundo es el llamado “cambio de antigenicidad”(antigenic shift) o modificaciones mayores y abruptas que inducen a la aparición de serotipos diferentes o a la adquisición de propiedades nuevas como sería la capacidad de poder infectar a otras especies, en el caso de transmitirse estos cambios genéticos a través de las generaciones se convierten en mutaciones

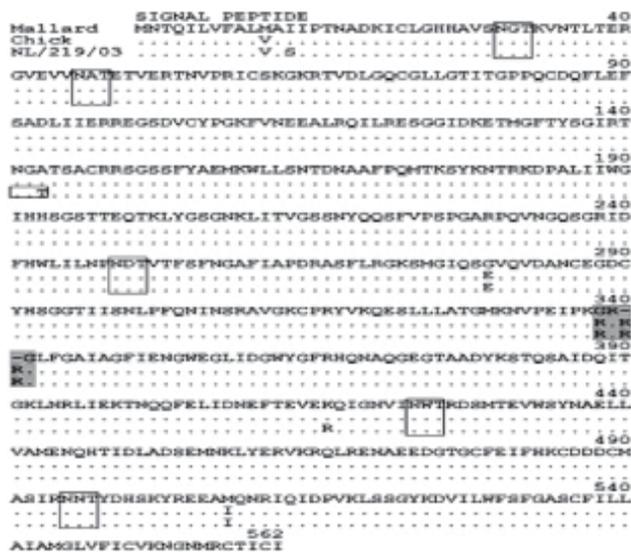


Figura 1. Secuencia de aminoácidos de la glicoproteína H

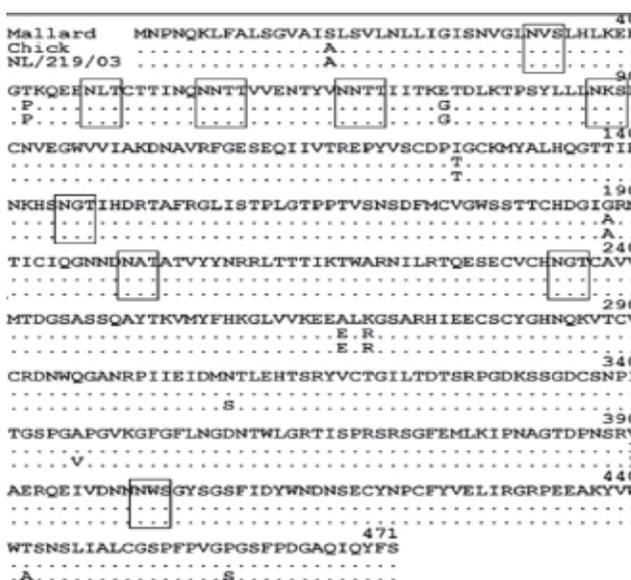


Figura 2. Secuencia de aminoácidos de la glicoproteína N

permanentes; tomando estas 2 formas como referencia, se han clasificado a éstas cepas virales como de “baja patogenicidad” (LPAI) o “alta patogenicidad” (HPAI)<sup>(14,15)</sup>.

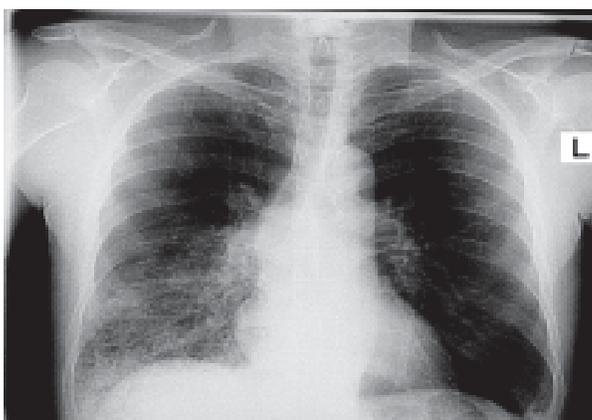
Hasta 1997 se conocía que las cepas H1N1, H1N2, H2N2, H2N3 y H3N2, eran los causantes de la Influenza humana A, pero a partir del brote en personas en Hong Kong en ese año, se identificó el serotipo H5N1(específico de las aves) como el agente etiológico de los cuadros clínicos respiratorios similares a Influenza y defunciones registradas; a principios de 2003 hubo una epidemia de influenza aviar en Holanda, se identificó al serotipo H7N7 (también específico de aves) se presentaron 89 casos de Influenza y conjuntivitis en granjeros, así como

un deceso por complicación neumónica<sup>(fig3)</sup> y se tipificó el mismo H7N7 en humanos; considerándose ambos (H5N1 y H7N7) como HPAI. En el 2002, 44 personas resultaron infectadas con el virus H7N2 en Estados Unidos; en 2004 se registraron 2 casos de Influenza aviar en humanos en Canadá, la cepa aislada fue la H7N3, asimismo, en China se confirmaron 3 personas infectadas con el serotipo H9N2 consideradas como LPAI<sup>(16 a19)</sup>.

Las estadísticas de años anteriores indican que del 5 al 20% de la población mundial adquiere cada año la Influenza (con alguno de los 5 serotipos antes mencionados) de los que más de 200,000 son hospitalizados por complicaciones pulmonares, con una tasa de mortalidad de 10 a 15%; con el "nuevo" serotipo H5N1 la hospitalización se elevó al 85% y la tasa actual de mortalidad es superior al 50%.

La diseminación de éstos virus en las aves es a través de saliva, secreciones y heces, que son las fuentes primarias de contaminación al humano, sobretodo cuando hay contacto cercano y prolongado (cuidadores de aves, granjeros y veterinarios)

Los casos documentados disponibles de la transmisión humano-humano indican que ha sucedido por vía aérea (tos y estornudo) así como por secreción nasal de los pacientes infectados desde la fase prodrómica hasta 7 días después de la desaparición de los síntomas<sup>(20,21)</sup>.



**Figura 3.** Chest x-ray taken on admission on April 9, 2003, of the veterinarian who developed acute respiratory distress syndrome and died on April 17, 2003. The x-ray reveals extensive infiltrates in the lower right lobe without pleural effusion. The left lung is normal. The label (L) indicates the point of reference on the upper left arm.

#### **Cuadro Clínico**<sup>(22 a 27)</sup>

El período típico de incubación es de 1 a 5 días; en adultos la etapa infecciosa dura hasta 7 días después de la desaparición del cuadro, en niños puede

ampliarse esta etapa hasta 10 días y en pacientes inmunocomprometidos puede permanecer por semanas o hasta meses.

La Influenza no complicada está caracterizada por el inicio súbito y abrupto similar al de otras afecciones de las vías respiratorias superiores (malestar general, fiebre superior a 38 grados, mialgias, cefalea, tos no productiva, disnea, dolor de garganta y rinorrea; puede estar acompañado de náusea y vómito), en los niños se puede presentar náusea, vómito y otitis media; ésta sintomatología suele ser difícil de distinguir de las ocasionadas por otros patógenos respiratorios con base sólo en la expresión clínica, en estudios de sensibilidad y especificidad comparados con el cultivo viral, se obtuvieron resultados de 63% y 57% respectivamente. Por lo que se recomienda una historia clínica exhaustiva en busca de factores como viajes recientes a lugares en donde se sabe que hay brotes confirmados, o contacto prolongado con sitios o personas que tienen aves.

La resolución generalmente ocurre de 5 a 8 días y es autolimitada en personas inmunocompetentes, aunque el malestar disminuye paulatinamente, la tos puede persistir durante 2 a 4 semanas.

El riesgo de complicaciones, hospitalización y defunciones es mayor en pacientes que presentan patologías previas (enfermedades pulmonares, hepáticas, renales, circulatorias o cardiopatías) así como en los eventos que implican infecciones neumónicas bacterianas secundarias, generalmente asociados con estados de compromiso inmunológico (inmunodeficiencia o inmunosupresión) en los que la anergia linfocitaria y la actividad viral propician la aparición de situaciones patológicas severas de los órganos de choque, que en condiciones de normalidad no se presentan, como pueden ser el caso de encefalopatía, mielítis transversa, Síndrome de Reye, miositis, miocarditis y pericarditis.

Las defunciones se han asociado con neumonía y exacerbaciones de patologías cardiocirculatorias, así como con padecimientos crónico-degenerativos avanzados; en estudios epidemiológicos realizados desde 1990, se han estimado tasas de asociación/100.000 habitantes de 0.4 a 0.6 en poblaciones de 0 a 49 años, de 7.5 de 50 a 64 años y hasta de 98.3 en mayores de 65 años.

También están considerados como grupos en riesgo los siguientes:

Niños menores de 2 años y adultos mayores de 65 años de edad.

Adultos y niños con enfermedades crónicas y crónico-degenerativas como asma, diabetes mellitus, nefropatías, hemoglobinopatías, inmunosupresión y padecimientos neuromusculares que comprometan la función respiratoria e incrementen la probabilidad de broncoaspiración.

Niños y adolescentes en edades de 6 meses a 18 años que hayan recibido tratamientos prolongados con ácido acetilsalicílico ó salicilatos, por el riesgo de presentar síndrome de Reye como consecuencia de la infección viral.

Mujeres que se embaracen durante un brote epidémico.

Personal Médico, de enfermería y paramédico, así como cuidadores primarios de pacientes crónicos

#### **Laboratorio**<sup>(28 a 36)</sup>:

Las pruebas de laboratorio para apoyar o confirmar el diagnóstico de Influenza incluyen las llamadas pruebas rápidas de detección de antígenos virales (30 minutos) que generalmente detectan la presencia de virus tipo A, B o ambos, con una sensibilidad de entre 60 y 70 % y menos de 90% de especificidad dependiendo del sitio (nasal o nasofaríngeo mejor que de exudado faríngeo), la cantidad y el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas (de preferencia entre el primero y el cuarto día) al momento de la toma de la muestra; así como del laboratorio y producto utilizado (a escala internacional existen actualmente 19 pruebas rápidas comerciales) de igual forma, su valor predictivo depende del nivel de actividad del virus en la comunidad, grado de exposición y condiciones de susceptibilidad, obteniéndose falsos positivos entre 30 y 40%, sobre todo en los períodos de baja actividad de los virus, mientras que los falsos negativos tienden a incrementarse en los períodos de mayor activación viral.

Su valor orientativo está en su rapidez y la posibilidad de excluir otras infecciones virales, aunque es de mencionar que éstas pruebas rápidas no tienen la capacidad de identificar serotipos, además de que deben de ser confirmadas por otras pruebas más precisas como la inmunofluorescencia o el cultivo viral; por lo que la recomendación en los casos perentorios, es la instauración del tratamiento antiviral, en el contexto clínico y epidemiológico

Otras pruebas incluyen las serológicas como la prueba de inhibición de la hemaglutinación, el ensayo de microneutralización (nivel 3 de bioseguridad debido a que se trabaja con virus activos) y la detección inmunoenzimática (ELISA), las cuales tienen mayor potencia asertiva, pero el inconveniente es el tiempo que transcurre para la detección de niveles confiables de anticuerpos (4 a 6 días) siendo recomendable una segunda muestra 15 días después, por lo que no son prácticas para ésta patología en particular.

La inmunofluorescencia (IFA) se utiliza para la detección de los virus tanto en muestras como en cultivos de células de los pacientes, que para ésta técnica deben de ser obtenidas al inicio de los síntomas, ya que el número de las células infectadas decrece durante el curso de la infección, su detección es rápida y confiable, el inconveniente estriba en la infraestructura de los laboratorios ya que se requieren anticuerpos monoclonales contra Influenza tipo A y B, y los correspondientes para la caracterización de A/H 1, 3 y 5; así como los conjugados FITC-IgG antirátón y los controles, además de contar con personal adiestrado, ya que las células infectadas son muy lábiles (menos de 350g) y se dañan con facilidad; los resultados son válidos sólo con la densidad celular adecuada (10/mm<sup>3</sup>) y morfología intacta ya que la fluorescencia debe ser intracelular (relación nuclear/citoplásmica).

Los cultivos virales permiten el aislamiento, identificación y proliferación para su posterior caracterización antigénica y genética; los inconvenientes mayores están en su dilación (3 a 10 días) y la capacidad tecnológica de los laboratorios (nivel de bioseguridad 3), conservación de líneas celulares MDCK cepa ATCC CCL34 ó Hep 2 y RD, controles antigénicos virales inactivados, sueros polivalentes de pollo y cabra para A/Goose/HongKong/437-4/99 y Tern/South Africa/61/H5 respectivamente, enzimas RDE y eritrocitos humanos O en solución Alsever. Los resultados se evalúan por titulación de hemaglutinación, en donde la más alta hemaglutina completamente y la última del antisuero la inhibe, considerando que puede estar presente hemaglutinación no específica (falso negativo) y los inhibidores séricos no específicos pueden ser muy sensibles a la cepa y originar falsos positivos.

La Reacción de la Polimerasa en Cadena (PCR) se utiliza, en este caso, para la caracterización del genoma del virus de la Influenza A y la identificación del serotipo H5N1; como éste virus es ARN sencillo, es necesario sintetizar un ADN complementario (cDNA) para lo cual se emplea la enzima reverso transcriptasa (RT) polimerasa, con lo que al proceso de amplificación se le llama (RT-PCR) y requiere de 2 oligonucleótidos iniciadores (ó primers) diseñados con base en las secuencias conocidas del gen HA para H5 con un producto de 219bp y del gen NA para N1 de 616bp, utilizando RNA viral QIA amp kit, QIAGEN RT-PCR kit, inhibidor Rnasa ABI

20U/ul; las condiciones del termociclador .generalmente usadas son de 30 min a 50°C para RT, 15 min a 95°C para PCR ia en 3 ciclos, 30 sec a 94°C para desnaturalizar, 30 sec a 55°C a linear, 30 sec a 72°C extensión y 2 min a 72°C para ext.final durante 40 ciclos. El resultado se compara contra controles positivos que se han confirmado por secuenciación y con bases de datos establecidas; (si el proceso se realiza sin contaminación y los productos obtenidos de las muestras son los esperados, los falsos positivos y falsos negativos son menores al 1%)

*Segunda parte: Vacunación, Profilaxis y Tratamiento.*

## Microcápsula Médica

### MITOS SOBRE ESTREÑIMIENTO

Aunque técnicamente la definición de estreñimiento incluye una cantidad de material fecal menor de 50 gramos al día, es más fácil definirlo como la dificultad para lograr la defecación y/o una reducida frecuencia de las defecaciones.

La severidad del estreñimiento podría variar desde simple o leve, hasta la presencia de pseudo-obstrucción intestinal.

Diferentes estudios se han realizado y demuestran que el estreñimiento es mas frecuente en mujeres que en hombres, aunque la razón exacta de ello se desconoce. Por otra parte se sabe que la probabilidad de estreñimiento se aumenta al aumentar también la edad.

Además se ha demostrado que las razas diferentes a la blanca tiene mayor riesgo de estreñimiento, aunque en países como India y África, el estreñimiento es un diagnostico poco frecuente.

En cuanto a la actividad física, siempre se ha creído que las personas con mayor actividad física tienen menor riesgo de sufrir estreñimiento, pero diferentes estudios científicos no han demostrado que la cantidad de actividad física produzca cambios en la cantidad de material fecal producida. En otras palabras, se acepta que las personas sin ninguna actividad física pudieran ser más propensas a presentar estreñimiento, pero no significa que mayor cantidad de ejercicio aumente la frecuencia de las defecaciones.

En cuanto a la dieta, se sabe de hecho que las personas con estreñimiento tienen tendencia a consumir menor cantidad de alimentos y menos frecuentemente que las personas sin este problema y además consumen menor cantidad de calorías por día.

Sin embargo es importante anotar que aunque tradicionalmente se ha asociado el estreñimiento con un consumo bajo en fibra, no hay una real evidencia de esto en los diferentes estudios clínicos al respecto, ya que comparando grupos de pacientes severamente estreñidos, con diferentes cantidades de consumo de fibra en la dieta, los síntomas no sufrieron variación. Los mismos hallazgos se han encontrado con la cantidad de agua ingerida.

El estreñimiento en la gran mayoría de casos se relaciona con desorden en la función del intestino, y no en problemas de estructura de este mismo.

Una clasificación de estos problemas en la función del intestino en términos de estreñimiento es la siguiente:

1. Simple, Caracterizada por defecación infrecuente y/o dificultad en la defecación
2. Intestino Irritable, Caracterizada por dolor abdominal y distensión abdominal, además, podría haber episodios de diarrea intercalados con los de estreñimiento
3. Demora en la salida de material fecal.
4. Impactación fecal, con endurecimiento de la material fecal que no permite su salida.
5. Pseudo obstrucción, con distensión abdominal recurrente o constante.

Las causas del estreñimiento podrían ser variadas y seria difícil atribuirla a una sola. Todavía se describen entre las causas el bajo consume de fibra, aunque no tiene el peso científico que antes tenia. Además la baja actividad física, así como el hecho de ignorar las ganas de defecar, y consumir pequeñas cantidades de comida pueden aumentar el riesgo de estreñimiento Algunos medicamentos como analgésicos, anticonvulsivantes, etc., así como enfermedades como la enfermedad de Parkinson, el hipotiroidismo, la Esclerosis múltiple, Lesiones en la columna vertebral (medula espinal), etc., se implican como causas posibles de estreñimiento.

*fuentes: [http://www.contusalud.com/website/folder/sepa\\_embarazo\\_cesarea.htm](http://www.contusalud.com/website/folder/sepa_embarazo_cesarea.htm)*