

ARTÍCULO DE REVISIÓN

CONCEPTOS ACTUALES

Infección en seres humanos por el virus de la gripe aviar del tipo A (H5N1)

Comité redactor de la reunión consultiva de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la gripe humana A/H5

El comité redactor consistía de: John H. Beigel, M.D., National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Md.; Jeremy Farrar, D.Phil., Hospital for Tropical Diseases, Ciudad de Ho Chi Minh, Vietnam; Aye Maung Han, M.B., B.S., Department of Child Health, Institute of Medicine, Yangon, Myanmar; Frederick G. Hayden, M.D. (rapporteur), University of Virginia, Charlottesville; Randy Hyer, M.D., Organizzazione Mondiale della Sanità, Ginebra; Menno D. de Jong, M.D., Ph.D., Hospital for Tropical Diseases, Ciudad de Ho Chi Minh, Vietnam; Sorasak Lochindarat, M.D., Queen Sirikit National Institute of Child Health, Bangkok, Tailandia; Nguyen Thi Kim Tien, M.D., Ph.D., Pasteur Institute, Ciudad de Ho Chi Minh, Vietnam; Nguyen Tran Hien, M.D., Ph.D., National Institute of Hygiene and Epidemiology, Hanoi; Tran Tinh Hien, M.D., Ph.D., Hospital for Tropical Diseases, Ciudad de Ho Chi Minh, Vietnam; Angus Nicoll, M.Sc., Health Protection Agency, Londres; Sok Touch, M.D., Ministry of Health, Phnom Penh, Camboya; Kwok-Yung Yuen, M.D., University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China. Solicitud de separatas: Dr. Hayden en el Department of Internal Medicine, P.O. Box 800473, University of Virginia Health Sciences Center, Charlottesville, VA 22908, o fgh@virginia.edu.

N Engl J Med 2005;353:1374-85.
Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society.

UN VIRUS EPIZOÓTICO DE LA GRIPE AVIAR DEL TIPO A (H5N1) SIN PRECEDENTES, de una variante altamente patógena, ha cruzado la barrera entre especies en Asia, donde ha causado muchas muertes humanas, y supone un riesgo creciente de pandemia. En este resumen se describen las características de la infección humana por el virus de la gripe del tipo A (H5N1) y se revisan una serie de recomendaciones para su prevención y tratamiento clínico que fueron presentadas, en parte, en la reciente Reunión de la OMS en torno al tratamiento de casos y la investigación sobre la gripe humana por el virus A/H5, celebrada en Hanoi del 10 al 12 de mayo de 2005.¹ Dado que siguen existiendo dudas fundamentales, es probable que estas recomendaciones se modifiquen.

INCIDENCIA

La aparición de la gripe humana A (H5N1) en el sudeste asiático (Tabla 1) ha ido en paralelo con la aparición de amplios brotes de gripe aviar A (H5N1), si bien las epidemias aviarias de 2004 y 2005 apenas dieron lugar a casos de la enfermedad en seres humanos. El mayor número de casos se ha producido en Vietnam, sobre todo durante la actual oleada, la tercera, y la primera muerte humana se registró recientemente en Indonesia. No se han determinado las frecuencias con las que se produce la infección humana y se necesitan urgentemente estudios de seroprevalencia. La distribución geográfica en expansión de las infecciones por el virus de la gripe aviar del tipo A (H5N1), con brotes recientes en Kazajstán, Mongolia y Rusia, indica la existencia de un mayor número de poblaciones humanas en riesgo.^{2,3}

TRANSMISIÓN

La gripe humana se transmite por la inhalación de gotículas y núcleos de gotículas infecciosos, por contacto directo y, tal vez, por contacto indirecto (fómites), con autoinoculación en las vías respiratorias altas o la mucosa conjuntival.^{4,5} No se ha determinado la eficacia relativa de las distintas vías de transmisión. En el caso de las infecciones por el virus de la gripe del tipo A (H5N1) en humanos, existen pruebas compatibles con la transmisión de las aves al ser humano y con una posible transmisión del medio ambiente al ser humano, así como pruebas, limitadas e inconsistentes hasta la fecha, de transmisión de persona a persona.

DE ANIMALES A PERSONAS

En 1997 se asoció la exposición a aves de corral vivas en la semana anterior al inicio de la enfermedad con la infección en los seres humanos, pero no se constató un riesgo significativo en relación con la ingesta o la preparación de productos aviarios ni con

Tabla 1. Número acumulado de casos de gripe aviar A (H5N1) confirmados por virología en seres humanos notificados a la OMS desde 2003.*

Fecha de inicio	Vietnam		Tailandia		Camboya		Indonesia		Total	
	N° de casos	N° de muertes	N° de casos	N° de muertes	N° de casos	N° de muertes	N° de casos	N° de muertes	N° de casos	N° de muertes
26 de diciembre 2003 a 10 de marzo 2004	23	16	12	8	0	0	0	0	35	24
19 de julio 2004 a 8 de octubre 2004	4	4	5	4	0	0	0	0	9	8
16 de diciembre 2004 a 5 de agosto 2005†	63	20	0	0	4	4	1	1	68	25
Total	90	40	17	12	4	4	1	1	112	57

* Más información en www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2005_08_05/en/print.html.

† Se siguen produciendo casos. El número total de casos incluye los casos mortales. En esta lista no se incluyen los 18 pacientes que se identificaron en Hong Kong en 1997, seis de los cuales murieron, ni los dos pacientes identificados en la provincia de Fujian (China) en 2003, uno de los cuales murió.

Tabla 2. Características clínicas y serológicas de la infección por el virus de la gripe aviar del tipo A (H5N1) en los contactos de los pacientes o de los animales infectados.*

Grupo	Localización	Año	Método de análisis†	N° analizado	N° (%) de positivos	Comentario	Referencia
Contactos domiciliarios	Hong Kong	1997	MN, ELISA, WB	51	6 (12)	Exposición simultánea a aves de corral en 5 de 6 contactos domiciliarios positivos; 0 de 9 contactos no domiciliarios positivos	Katz y cols. ⁸
Contactos en grupos de turistas				26	1 (4)		
Contactos en el lugar de trabajo				47	0		
Seleccionadores de pollos	Hong Kong	1997	MN, WB	293	9 (3)	Seroconversión en 1 con enfermedad respiratoria aguda leve	Bridges y cols. ⁷
Trabajadores de mercados de aves	Hong Kong	1997	MN, WB	1525	—	La mayoría asintomáticos	Bridges y cols. ⁷
Profesionales sanitarios con contacto	Hong Kong	1997	MN, WB	217	8 (4)‡	Seroconversión en 2; la mayoría asintomáticos	Buxton Bridges y cols. ⁹
Contactos domiciliarios§	Vietnam	2004	MN	51	0	0 de 83 controles positivos	
Contactos con aves de corral enfermas§	Vietnam	2004	MN	25	0	—	
Profesionales sanitarios con contacto	Vietnam	2004	MN	83	0	2 con sospecha de enfermedad (sin confirmar)	Liem y cols. ¹⁰
Profesionales sanitarios con contacto	Vietnam	2004	MN, RT-PCR	60	0	No se identificó la enfermedad	Schultsz y cols. ¹¹
Profesionales sanitarios con contacto§	Tailandia	2004	Sólo clínica	54	0	No se identificó la enfermedad	
Profesionales sanitarios con contacto	Tailandia	2004	Sólo clínica	35	0	Sin fiebre ni síndrome gripal	Apisarntharak y cols. ¹²
Seleccionadores de pollos§	Indonesia	2005	MN	79	1 (1)	Asintomático	

* En algunos estudios de vigilancia serológicos con aparente transmisión de persona a persona podría haber confusión por la existencia de una exposición simultánea a aves de corral enfermas.

† MN significa identificación de anticuerpos séricos frente al virus de la gripe del tipo A (H5N1) mediante microneutralización; ELISA significa ensayo inmunosorbente ligado a enzimas; WB significa detección de bandas específicas del virus de la gripe del tipo A (H5) mediante transferencia Western (*Western blot*) y RT-PCR significa ensayo de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa para la detección del ARN vírico.

‡ p=0,01 para la comparación con 2 de 309 profesionales sanitarios sin contacto (el 0,6%).

§ Los datos proceden de la Reunión de la OMS sobre el tratamiento y la investigación de la gripe humana A (H5) en Hanoi del 10 al 12 de mayo 2005.

la exposición a personas afectadas por la gripe A (H5N1).⁶ Tanto la exposición a aves enfermas como las actividades de sacrificio de aves se asociaron con seropositividad para el virus de la gripe del

tipo A (H5N1)⁷ (Tabla 2). En los casos más recientes, la mayoría de los pacientes presentaban antecedentes de contacto directo con aves de corral (Tabla 3), aunque no aquellos que participaron en la

Tabla 3. Presentación clínica y variables evolutivas en los pacientes con gripe aviar A (H5N1) confirmada.*

Variable o determinación	Hong Kong, 1997 (n=18)	Tailandia, 2004 (n=17)	Vietnam, 2004 (n=10)	Ciudad de Ho Chi Minh, 2005 (n=10)	Camboya, 2005 (n=4)
Edad — años					
Mediana	9,5	14	13,7†	19,4†	22
Intervalo	1–60	2–58	5–24	6–35	8–28
Sexo masculino — n° (%)	8 (44)	9 (53)	6 (60)	3 (30)	1 (25)
Tiempo desde la última presunta exposición hasta el inicio de la enfermedad — días					
Mediana	NC	4	3	NC	NC
Intervalo		2–8	2–4		
N° de brotes familiares		1	2	1	1
Pacientes con exposición a aves enfermas — n° / n° total (%)	11/16 (70)	14/17 (82)	8/9 (89)	6/6 (100)	3/4 (75)
	visitaron mercados avícolas			Situación de 4 desconocida	
Tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta la consulta médica o la hospitalización — días					
Mediana	3	NC	6	6	8‡
Intervalo	1–7		3–8	4–7	5–8
Presentación clínica — n° / n° total (%)					
Fiebre (temperatura >38°C)	17/18 (94)	17/17 (100)	10/10 (100)	10/10 (100)	4/4 (100)
Cefalea	4/18 (22)	NC	NC	1/10 (10)	4/4 (100)
Mialgias	2/18 (11)	9/17 (53)	0	2/10 (20)	NC
Diarrea	3/18 (17)	7/17 (41)	7/10 (70)	NC	2/4 (50)
Dolor abdominal	3/18 (17)	4/17 (24)	NC	NC	2/4 (50)
Vómitos	6/18 (33)	4/17 (24)	NC	1/10 (10)	0
Tos§	12/18 (67)	16/17 (94)	10/10 (100)	10/10 (100)	4/4 (100)
Expectoración	NC	13/17 (76)	5/10 (50)	3/10 (30)	NC
Dolor de garganta	4/12 (33)	12/17 (71)	0	0	1/4 (25)
Rinorrea	7/12 (58)	9/17 (53)	0	0	NC
Disnea§	1/18 (6)	13/17 (76)	10/10 (100)	10/10 (100)	NC
Infiltrados pulmonares	11/18 (61)	17/17 (100)	10/10 (100)	10/10 (100)	4/4 (100)
Linfocitopenia¶	11/18 (61)	7/12 (58)	NC	8/10 (80)	1/2 (50)
Trombocitopenia	NC	4/12 (33)	NC	8/10 (80)	1/2 (50)
Aumento de las aminotransferasas	11/18 (61)	8/12 (67)	5/6 (83)	7/10 (70)	NC

selección masiva de aves. Se ha involucrado en el contagio a actividades tales como el desplume y la preparación de aves enfermas, la manipulación de gallos de pelea, los juegos con aves de corral, sobre todo con patos infectados asintomáticos, y el consumo de sangre de pato o, posiblemente, de aves poco cocinadas. Se ha observado transmisión a los felinos al alimentar con pollos infectados crudos a tigres y leopardos en los zoológicos de Tailan-

dia^{17,18} y a los gatos domésticos en condiciones experimentales.¹⁹ En esas condiciones, se constató transmisión entre felinos. Algunas infecciones podrían haberse iniciado por inoculación faríngea o gastrointestinal del virus.

DE PERSONA A PERSONA

Se ha sugerido una posible transmisión entre seres humanos de la gripe A (H5N1) en varios brotes

Tabla 3. (Continuación)

Variable o determinación	Hong Kong, 1997 (n=18)	Tailandia, 2004 (n=17)	Vietnam, 2004 (n=10)	Ciudad de Ho Chi Minh, 2005 (n=10)	Camboya, 2005 (n=4)
Evolución en el hospital — n° (%)					
Insuficiencia respiratoria	8 (44)	13 (76)	9 (90)	7 (70)	4 (100)
Insuficiencia cardíaca	NC	7 (41)	NC	0	NC
Disfunción renal	4 (22)	5 (29)	1 (10)	2 (20)	NC
Tratamiento antivírico					
Amantadina	10 (56)	0	0	0	NC
Ribavirina	1 (6)	0	2 (20)	0	
Oseltamivir	0	10 (59)	5 (50)	10 (100)	
Corticosteroides ^{**}	5 (28)	8 (47)	7 (70)	5 (50)	NC
Inotrópicos	NC	8 (47)	2 (20)	NC	
Tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta la muerte — días					
Mediana	23	12	9	12,8 [†]	8
Intervalo	8–29	9–30	4–17	4–21	6–10
Muertes — n° (%)	6 (33)	12 (71)	8 (80)	8 (80)	4 (100)

* Los datos sobre Hong Kong proceden de Yuen y cols.¹³ y de Chan¹⁴; los datos sobre Tailandia proceden de Chotpitaya-sunondh y cols.¹⁵; los datos sobre Vietnam proceden de Hien y cols.¹⁶ o de la información presentada en la Reunión consultiva de la OMS. NC significa no consta.

† No se disponía de la mediana, por lo que se indica la media.

‡ Algunos pacientes hicieron varias consultas ambulatorias antes de la hospitalización.

§ En Hong Kong, apareció disnea con posterioridad en 11 de 18 pacientes (el 61%) durante su estancia en el hospital. En Tailandia, todos los pacientes presentaban tos y disnea en el momento de la hospitalización.

¶ En Vietnam, la mediana del recuento de linfocitos fue 700/mm³ (intervalo: de 250 a 1100) y la mediana del recuento de leucocitos fue 2100/mm³ (intervalo: de 1200 a 3400).¹⁶ En Tailandia, la media del recuento de leucocitos fue 4900/mm³ (intervalo: de 1200 a 13.600)¹⁵ y el recuento de linfocitos fue 1453/mm³ (intervalo: de 454 a 3400).

|| En Tailandia, 7 de los 10 pacientes tratados con oseltamivir murieron al cabo de una media de 11 días tras el inicio de los síntomas (intervalo: de 5 a 22 días), frente a 5 de los 7 pacientes no tratados. El oseltamivir se administró en dosis convencionales (75 mg por vía oral dos veces al día durante 5-10 días, con reducción de la dosis en función del peso en los niños) en la mayoría de los pacientes tratados. En Vietnam, uno de los cinco pacientes tratados con oseltamivir se recuperó, frente a uno de los cinco pacientes que no recibieron tratamiento.¹⁶ El uso de dosis relativamente bajas de ribavirina oral en dos pacientes no se asoció con una eficacia evidente.

** Los primeros pacientes de Vietnam recibieron metilprednisolona (5 mg por kilogramo de peso corporal al día o 1-2 mg por kilogramo) durante un periodo de uno a cuatro días¹⁶; los pacientes tratados con posterioridad en la ciudad de Ho Chi Minh recibieron dexametasona en dosis de 0,4 mg por kilogramo al día durante cinco días en un ensayo aleatorizado. En Tailandia, la metilprednisolona (2 mg por kilogramo al día) se administró durante un periodo de 2 a 5 días.

domiciliarios¹⁶ y en un caso de aparente transmisión de un hijo a su madre (Tabla 3).²⁰ En este caso hubo un contacto íntimo sin medidas de precaución y, hasta ahora, no se ha identificado ningún caso de transmisión entre personas a través de aerosoles de partículas pequeñas. En 1997, no existía, aparentemente, transmisión de persona a persona a través del contacto social⁸ y los estudios serológicos realizados a profesionales sanitarios expuestos indicaban que la transmisión era ineficaz⁹ (Tabla 2). Los estudios de vigilancia serológicos llevados a cabo en Vietnam y Tailandia no hallaron pruebas de la existencia de infecciones asintomáticas entre los contactos (Tabla 2). Recientemente, la in-

tensificación de la vigilancia de los contactos de los pacientes mediante ensayos de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) ha dado lugar a la detección de casos leves y de más infecciones en adultos mayores, así como de un aumento en el número y la duración de los brotes familiares detectados en el norte de Vietnam,²¹ resultados que sugieren que las cepas locales del virus podrían estar adaptándose a los seres humanos. No obstante, se necesitan estudios epidemiológicos y virológicos para confirmar estos hallazgos. Hasta la fecha, el riesgo de transmisión nosocomial a los profesionales sanitarios ha sido escaso, incluso cuando no se aplicaban medidas de ais-

lamiento adecuadas^{10,11} (Tabla 2). Sin embargo, se ha comunicado un caso de enfermedad grave en una enfermera que había estado expuesta a un paciente infectado en Vietnam.

DEL MEDIO AMBIENTE A LAS PERSONAS

En vista de la supervivencia del virus de la gripe del tipo A (H5N1) en el medio ambiente, en teoría son posibles diversos modos de transmisión. La ingestión de agua contaminada al nadar o la inoculación intranasal o conjuntival directa durante la exposición al agua son otros posibles modos de transmisión, como también lo es la contaminación de las manos con fómites infectados y la posterior autoinoculación. El difundido uso de las heces de aves de corral sin tratar como abono es otro posible factor de riesgo.

CUADRO CLÍNICO

El espectro clínico de la gripe A (H5N1) en los seres humanos se basa en descripciones de pacientes hospitalizados. La frecuencia de aparición de cuadros más leves, infecciones subclínicas y presentaciones atípicas (p. ej., encefalopatía y gastroenteritis) no se ha determinado, pero los casos publicados^{12,21,22} indican que todos ellos se producen. La mayoría de los pacientes eran con anterioridad niños pequeños o adultos sanos (Tabla 3).

INCUBACIÓN

El periodo de incubación de la gripe aviar A (H5N1) podría ser más largo que el de otras gripes humanas conocidas. En 1997, la mayor parte de los casos se produjeron entre dos y cuatro días después de la exposición;¹³ en informes recientes^{15,16} se indican periodos similares, pero con intervalos de hasta ocho días (Tabla 3). Los intervalos entre caso y caso en los brotes domiciliarios han sido, por lo general, de entre 2 y 5 días, si bien el límite superior ha llegado a ser de 8 a 17 días, posiblemente debido a una exposición no identificada a animales infectados o a fuentes medioambientales.

SÍNTOMAS INICIALES

En la mayoría de los pacientes, los síntomas iniciales son fiebre alta (normalmente una temperatura superior a los 38°C) y un síndrome de tipo gripal con síntomas de vías respiratorias bajas¹ (Tabla 3). Sólo en ocasiones hay síntomas de vías respiratorias altas. A diferencia de los pacientes con infecciones causadas por los virus de la gripe aviar del

tipo A (H7),²³ los pacientes con gripe aviar A (H5N1) no suelen presentar conjuntivitis. En algunos pacientes se han notificado también diarrea, vómitos, dolor abdominal, dolor pleurítico y hemorragias nasales y gingivales en las etapas iniciales de la evolución de la enfermedad.^{14-16,24} La diarrea líquida sin sangre ni signos inflamatorios parece ser más frecuente que en la gripe debida a virus humanos²⁵ y puede aparecer hasta una semana antes que las manifestaciones respiratorias.¹² En un informe se describieron dos casos en los que las manifestaciones de presentación fueron una encefalopatía y un cuadro de diarrea, sin que hubiera síntomas respiratorios evidentes.²²

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Los síntomas de vías respiratorias bajas aparecen de forma precoz en el curso de la enfermedad y suelen estar presentes en el cuadro clínico inicial (Tabla 3). En una de las series, la disnea apareció tras un periodo mediano de 5 días después del inicio de enfermedad (intervalo: de 1 a 16).¹⁵ Son frecuentes la dificultad respiratoria, la taquipnea y los crepitantes inspiratorios. La expectoración es variable y, en ocasiones, el esputo es sanguinolento. Prácticamente todos los pacientes presentan una neumonía clínicamente manifiesta, con alteraciones radiográficas como infiltrados difusos, multifocales o en parche, infiltrados intersticiales y consolidación segmentaria o lobular con broncogramas aéreos. En uno de los estudios, las anomalías radiográficas aparecían tras un periodo mediano de 7 días después del inicio de la fiebre (intervalo: de 3 a 17).¹⁵ En la ciudad de Ho Chi Minh (Vietnam), la consolidación multifocal con afectación de al menos dos zonas fue la anomalía más frecuentemente observada en el momento del ingreso hospitalario de los pacientes. Los derrames pleurales son poco frecuentes. Los escasos datos microbiológicos de los que se dispone, indican que este proceso es una neumonía vírica primaria, por lo general sin sobreinfección bacteriana en el momento de la hospitalización.

La progresión a insuficiencia respiratoria se ha asociado con la presencia de infiltrados bilaterales difusos con patrón en vidrio esmerilado y con la existencia de manifestaciones propias de un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). En Tailandia,¹⁵ la mediana del tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y la aparición del SDRA fue de 6 días (intervalo: de 4 a 13). El fracaso multiorgánico con signos de disfunción

renal y en ocasiones de afectación cardíaca, incluso con cardiomegalia y taquicardias supraventriculares, fue frecuente.^{14-16,24} Otras complicaciones fueron neumonía asociada al respirador, hemorragias pulmonares, neumotórax, pancitopenia, síndrome de Reye y síndrome séptico sin bacteriemia documentada.

MORTALIDAD

La tasa de mortalidad de los pacientes hospitalizados fue elevada (Tabla 3), aunque es probable que la tasa global sea mucho menor.²¹ A diferencia de 1997, año en el que la mayor parte de los fallecimientos se produjeron en pacientes mayores de 13 años, la reciente gripe aviar A (H5N1) ha causado tasas de mortalidad elevadas en lactantes y niños pequeños. La tasa de letalidad en Tailandia fue del 89% en los menores de 15 años. La muerte se produjo al cabo de un tiempo medio de 9 ó 10 días tras el inicio de enfermedad (intervalo: de 6 a 30)^{15,16} y la mayoría de los pacientes fallecieron de insuficiencia respiratoria progresiva.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

En las pruebas de laboratorio se han encontrado frecuentemente leucopenia (en especial, linfocitopenia), trombocitopenia de grado leve a moderado y niveles ligeros o moderadamente aumentados de aminotransferasas (Tabla 3). También se han observado casos de hiperglucemia marcada, quizás relacionada con el uso de corticosteroides, y concentraciones elevadas de creatinina.¹⁶ En Tailandia,¹⁵ la presencia de un recuento disminuido de leucocitos, de plaquetas y, sobre todo, de linfocitos en el momento del ingreso hospitalario se asoció con un aumento del riesgo de muerte.

DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO

El diagnóstico *antemortem* de la gripe A (H5N1) se ha confirmado mediante el aislamiento del virus, mediante la detección de ARN específico del H5 o mediante ambos métodos. A diferencia de la gripe humana A,²⁶ la gripe aviar A (H5N1) podría asociarse con una mayor frecuencia de detección del virus y con mayores concentraciones de ARN vírico en las muestras faríngeas que en las muestras nasales. En Vietnam, el periodo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y la detección del ARN vírico en las muestras de exudado faríngeo osciló entre 2 y 15 días (mediana: 5,5) y las cargas víricas de las extensiones faríngeas obtenidas a los 4-8 días del inicio de la enfermedad eran al menos 10

veces más elevadas en los pacientes con gripe A (H5N1) que en los pacientes con gripe A (H3N2) o (H1N1). En estudios previos realizados en Hong Kong se observaron también cargas víricas bajas en las muestras nasofaríngeas.²⁷ Los análisis antigénicos rápidos comerciales son menos sensibles para la detección del virus de la gripe del tipo A (H5N1) que los ensayos de RT-PCR.¹⁵ En Tailandia, los resultados de los análisis antigénicos rápidos resultaron positivos sólo en 4 de los 11 pacientes (el 36%) con cultivo positivo para el virus de la gripe del tipo A (H5N1) a los 4-18 días del inicio de la enfermedad.

TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes hospitalizados por gripe aviar A (H5N1) necesitaron la adopción de medidas de respiración asistida en el transcurso de las 48 horas siguientes a su ingreso,^{15,16} así como cuidados intensivos por fracaso multiorgánico y, en ocasiones, por hipotensión. Además del tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro, se utilizaron antivíricos, solos o con corticosteroides, en la mayoría de los pacientes (Tabla 3), aunque sus efectos no se han evaluado con rigor. La instauración de estas terapias en una fase tardía de la evolución de la enfermedad no se ha asociado con una disminución evidente de la tasa de mortalidad global, pero el inicio temprano del tratamiento antivírico sí parece reportar beneficios.^{1,15,16} Por lo general, el virus deja de ser cultivable al cabo de dos o tres días del inicio del tratamiento con oseltamivir en los supervivientes, pero en los pacientes fallecidos se ha descrito progresión clínica a pesar de la terapia temprana con oseltamivir y ausencia de disminución de la carga vírica faríngea.

PATOGENIA

CARACTERIZACIÓN DEL VIRUS

Los estudios de aislados del virus de la gripe aviar del tipo A (H5N1) realizados en 1997 pusieron de manifiesto que los factores que influían en su virulencia eran la presencia de una hemaglutinina muy fácilmente escindible que puede ser activada por múltiples proteasas celulares, una sustitución específica en la proteína básica de la polimerasa 2 (Glu627Lys) que facilita la replicación^{28,29} y una sustitución en la proteína 1 no estructural (Asp92-Glu) que le confiere una mayor resistencia a la inhibición por los interferones y el factor de necrosis

tumoral α (TNF- α) *in vitro* y una replicación prolongada en el cerdo,³⁰ así como una mayor elaboración de citocinas, sobre todo de TNF- α , en los macrófagos humanos expuestos al virus.³¹ Desde 1997, los estudios sobre la gripe A (H5N1)³²⁻³⁴ indican que estos virus siguen evolucionando, con cambios en su antigenicidad^{35,36} y en sus constelaciones génicas internas, una mayor variedad de especies aviares huéspedes,^{37,38} así como capacidad para infectar a los felinos,^{17,18} una patogenicidad reforzada en los ratones y hurones infectados experimentalmente, animales en los que provoca infecciones sistémicas^{39,40} y un aumento de su estabilidad medioambiental.

Los análisis filogenéticos indican que el genotipo Z se ha convertido en dominante³³ y que el virus ha evolucionado hacia dos clados distintos, uno que abarca los aislados procedentes de Camboya, Laos, Malasia, Tailandia y Vietnam y otro que comprende los aislados procedentes de China, Indonesia, Japón y Corea del Sur.²¹ Recientemente, ha aparecido un brote independiente de aislados en el norte de Vietnam y en Tailandia, que incluye cambios variables en las proximidades del lugar de unión al receptor y un residuo de arginina menos en el sitio de escisión polibásico de la hemaglutinina. Sin embargo, no está clara la trascendencia de estos cambios genéticos y biológicos con respecto a la epidemiología o la virulencia en los seres humanos.

PATRONES DE REPLICACIÓN VÍRICA

Aunque la evolución virológica de la gripe humana A (H5N1) no se ha caracterizado por completo, los estudios realizados en pacientes hospitalizados indican que la replicación vírica es prolongada. En 1997, se podía detectar el virus en los aislados nasofaríngeos durante una mediana de 6,5 días (intervalo: de 1 a 16) y, en Tailandia, el periodo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y el primer cultivo positivo oscilaba entre 3 y 16 días. La replicación nasofaríngea es menor que en la gripe humana²⁷ y es preciso efectuar estudios sobre la replicación del virus en las vías respiratorias bajas. La mayoría de las muestras fecales analizadas dieron resultados positivos para el ARN vírico (siete de nueve), en tanto que las muestras de orina eran negativas. La elevada frecuencia de diarrea en los pacientes afectados y la detección de ARN vírico en las muestras fecales, con virus infeccioso en uno de los casos,²² sugiere que el virus se replica en el tubo digestivo. Los resultados de una au-

topsia confirmaron esta observación.⁴¹

Los virus altamente patógenos de la gripe A (H5N1) poseen en el lugar de escisión de la hemaglutinina la secuencia de aminoácidos polibásica que se asocia con diseminación visceral en las especies aviares. Se han documentado casos de infección invasiva en mamíferos^{28,29,39,40} y, en los seres humanos, seis de seis muestras de suero dieron resultados positivos para el ARN vírico entre cuatro y nueve días después del inicio de la enfermedad. Se detectaron virus infecciosos y ARN en la sangre, el líquido cefalorraquídeo y las heces de un paciente.²² Se desconoce si las heces o la sangre son capaces de transmitir la infección en determinadas circunstancias.

RESPUESTAS INMUNITARIAS DEL HUÉSPED

Las frecuencias relativamente bajas de aparición de la gripe A (H5N1) en los seres humanos a pesar de la amplia exposición a aves de corral infectadas indican que la barrera entre especies para la adquisición de este virus aviar es notable. Aunque los brotes de casos ocurridos en varios miembros de una misma familia podrían deberse a exposiciones comunes, los factores genéticos que puedan afectar a la susceptibilidad del huésped para padecer la enfermedad merecen ser estudiados.

Las respuestas inmunitarias innatas frente al virus de la gripe del tipo A (H5N1) podrían contribuir a la patogenia de la enfermedad. En los brotes ocurridos en 1997, se observó una elevación de las concentraciones sanguíneas de la interleucina-6, el TNF- α , el interferón- γ y el receptor soluble de la interleucina-2 en determinados pacientes⁴² y, en los pacientes estudiados en 2003, se encontró una elevación de los niveles de las quimiocinas proteína 10 inducible por interferón, proteína 1 quimiotáctica de los monocitos y monocina inducida por el interferón- γ entre tres y ocho días después del inicio de la enfermedad.²⁷ Recientemente se ha descubierto que los niveles plasmáticos de algunos mediadores inflamatorios (interleucina-6, interleucina-8, interleucina-1 β y proteína 1 quimiotáctica de los monocitos) estaban más elevados en los pacientes fallecidos que en los supervivientes (comunicación personal de C. Simmons) y que los niveles medios de interferón- α plasmático eran aproximadamente tres veces mayores en los pacientes con gripe aviar A que fallecieron que en los controles sanos. Estas respuestas podrían explicar en parte el síndrome séptico, el SDRA y el fracaso multiorgánico observados en muchos pacientes.

Tabla 4. Exposiciones que pueden suponer un riesgo de infección por la gripe del tipo A (H5N1) para las personas.*

Países y territorios en los que se han identificado a los virus de la gripe del tipo A (H5) como causantes de enfermedad en poblaciones humanas o animales desde el 1 de octubre de 2003

Durante los 7-14 días anteriores al inicio de los síntomas, una o más de las siguientes situaciones:

- Contacto (plazo menor de 1 m) con aves de corral vivas o muertas, con aves silvestres o con patos domésticos
- Exposición a entornos en los que estaban encerradas o habían estado encerradas aves de corral en las 6 semanas anteriores
- Contacto sin protección (lo suficientemente cerca como para tocar a la persona o conversar) con un paciente con un diagnóstico confirmado o de sospecha de gripe A (H5N1)
- Contacto sin protección (lo suficientemente cerca como para tocar a la persona o conversar, 1 m) con un paciente que presentase una enfermedad respiratoria aguda no explicada que con posterioridad evolucionó a neumonía grave o le provocó la muerte
- Exposición laboral†

Países y territorios en los que no se han identificado a los virus de la gripe del tipo A (H5) como causantes de enfermedad en poblaciones humanas o animales desde el 1 de octubre de 2003

Durante los 7-14 días anteriores al inicio de los síntomas, contacto estrecho con un viajero enfermo procedente de un área con actividad conocida de gripe A (H5), antecedentes de viajes a un país o territorio con actividad notificada de gripe aviar debida al virus del tipo A (H5N1) en poblaciones animales o residencia en un área en la que existan rumores en torno a la muerte de aves de corral y se den una o más de las siguientes situaciones:

- Contacto (plazo menor de 1 m) con aves de corral vivas o muertas, con aves silvestres en cualquier entorno o con patos domésticos
- Exposición a entornos en los que estaban encerradas o habían estado encerradas aves de corral en las 6 semanas anteriores
- Contacto (lo suficientemente cerca como para tocar a la persona o conversar) con un paciente con diagnóstico confirmado de gripe A (H5)
- Contacto (lo suficientemente cerca como para tocar a la persona o conversar) con un paciente que presentase una enfermedad respiratoria aguda no explicada que con posterioridad evolucionó a neumonía grave o le provocó la muerte
- Exposición laboral†

* Estos resúmenes no constituyen directrices formales de la OMS, si bien contienen información procedente de documentos de la OMS.¹

† Las actividades laborales de riesgo son, por ejemplo: trabajar con aves de corral, trabajar en una planta de procesamiento de aves de corral, trabajar como seleccionador de aves de corral (persona que atrapa, pone en bolsas o transporta las aves o se encarga de eliminar las aves muertas), trabajar en un mercado de animales vivos, trabajar como cocinero de aves de corral vivas o recientemente sacrificadas, trabajar como comerciante o intermediario en la venta de aves utilizadas como mascotas, trabajar en un centro sanitario y trabajar en un laboratorio en el que se procesen muestras que puedan contener el virus de la gripe del tipo A (H5N1).

Entre los supervivientes, las respuestas inmunitarias humorales específicas frente al virus de la gripe del tipo A (H5N1) se pueden detectar mediante un ensayo de microneutralización entre 10 y 14 días después del inicio de la enfermedad. El uso de corticosteroides puede retrasar o atenuar dichas respuestas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En un número reducido de estudios *postmortem* se han constatado lesiones pulmonares graves con alteraciones histopatológicas indicativas de daño alveolar difuso,^{27,41,42} que concuerdan con los hallazgos descritos en otros informes sobre casos de

neumonía debida al virus de la gripe humana.⁴³ Las alteraciones incluyen el llenado de los espacios alveolares con exudados fibrinosos y hemáties, formación de membranas hialinas, congestión vascular, infiltración de linfocitos en las áreas intersticiales y proliferación de fibroblastos reactivos. Se observa asimismo infección de los neumocitos tipo II.^{41,42} En las muestras de médula ósea obtenidas mediante biopsias *antemortem* se ha observado histiocitosis reactiva con hemofagocitosis en varios pacientes y en las autopsias se ha constatado depleción linfoide y presencia de linfocitos atípicos en el bazo y los tejidos linfáticos.^{13,15,27,42} En varios casos se ha observado ne-

Tabla 5. Estrategias para prevenir la gripe aviar A (H5N1) en los seres humanos en una situación no pandémica.***Aislamiento preventivo en los centros sanitarios**

Aislamiento preventivo de los pacientes con una combinación de medidas de precaución estándar, de contacto, frente a gotículas y frente a transmisión por vía aérea.†

Los pacientes deberán estar solos y, a ser posible, en una habitación con presión negativa, o bien en una habitación individual cuya puerta se mantendrá cerrada.

Si no se dispone de habitaciones individuales, los pacientes deberán alojarse en habitaciones múltiples o salas especialmente designadas. Las camas deberán estar a una distancia mínima de 1 m y, preferiblemente, separadas por una barrera física.

Se recomienda que los profesionales sanitarios usen mascarillas de alta eficacia (N-95 con certificado NIOSH o equivalente), batas de manga larga con manguitos, escudo facial o gafas protectoras y guantes.

Es necesario limitar en lo posible el número de profesionales sanitarios en contacto directo con el paciente, así como limitar el acceso al entorno de los pacientes. Esos profesionales sanitarios no deberían cuidar a otros pacientes.

Restringir al mínimo las visitas y proporcionarles a los visitantes un equipo de protección personal adecuado e instrucciones sobre su uso.

Exposición de los profesionales sanitarios

Los profesionales que cuiden a los pacientes infectados deberán vigilar su temperatura dos veces al día e informar de cualquier episodio febril. Si se encuentran mal por cualquier motivo, los profesionales sanitarios no deberán participar en la atención directa a los pacientes. Los profesionales sanitarios que presenten fiebre (temperatura >38°C) y hayan estado en contacto con pacientes deberán someterse a las pruebas diagnósticas pertinentes. Si no se identifica otra posible causa, deberá suponerse una infección gripal e iniciar de inmediato un tratamiento con oseltamivir.

En los profesionales con una posible exposición a aerosoles, secreciones u otros fluidos corporales o excretas infecciosos debido a un descuido en las técnicas de asepsia deberá plantearse la posibilidad de realizar quimioprofilaxis postexposición con oseltamivir, para la que se sugiere una dosis de 75 mg una vez al día durante 7-10 días.

En los profesionales sanitarios que participen en procedimientos de alto riesgo (p. ej., procedimientos en los que se generen aerosoles) deberá plantearse la necesidad de profilaxis preexposición.

Precauciones en contactos domiciliarios y contactos estrechos

Los contactos domiciliarios deberán adoptar medidas adecuadas en cuanto a la higiene de las manos, no compartir los utensilios domésticos, evitar el contacto cara a cara con los pacientes con diagnóstico de presunción o confirmado y plantearse el uso de mascarillas de alta eficacia y de protección ocular.†

Los contactos que hayan compartido un determinado entorno (domicilio, familia extensa, hospital u otro centro residencial o servicio militar) con un paciente con diagnóstico confirmado o de presunción de gripe aviar A (H5N1) deberán controlar su temperatura dos veces al día y vigilar la aparición de síntomas durante los 7 días posteriores a la última exposición.

En dichas personas, es aconsejable realizar profilaxis postexposición con oseltamivir, para la que se sugiere una dosis de 75 mg una vez al día durante 7-10 días en los adultos.

Los contactos domiciliarios o contactos estrechos deberán recibir un tratamiento antivírico empírico y someterse a pruebas diagnósticas en caso de aparición de fiebre (temperatura >38°C) y tos, disnea, diarrea u otros síntomas sistémicos.

Precauciones para los viajeros⁴⁵

Las personas que vayan a viajar a áreas con actividad de gripe aviar deberán ser vacunadas con la vacuna humana trivalente disponible, a ser posible al menos 2 semanas antes del viaje.

Los viajeros deberán evitar todo contacto directo con aves de corral, incluidas las gallinas, los patos o las ocas que parezcan sanos, así como evitar las granjas o mercados de animales vivos con aves de corral; también deberán evitar tocar las superficies contaminadas con heces o secreciones de aves de corral.

Los viajeros deberán reducir la posibilidad de resultar expuestos mediante una higiene adecuada de las manos con lavados frecuentes o mediante el uso de geles de alcohol y evitando la ingesta de huevos o alimentos derivados de las aves de corral que hayan sido escasamente cocinados.

El lavado de manos es importante cuando se manipulen aves de corral crudas para cocinarlas (p. ej., durante las clases de cocina).

Es necesario recomendar a los viajeros que consulten a un profesional sanitario si se ponen enfermos y presentan fiebre y síntomas respiratorios en el transcurso de los 10 días siguientes a su regreso de un área afectada.

* Estos resúmenes no constituyen directrices formales de la OMS, si bien contienen información procedente de documentos de la OMS.¹ Estas directrices han sido adaptadas parcialmente a partir de las recomendaciones de los *Centers for Disease Control and Prevention* (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades) de los EE.UU.⁴⁵ NIOSH significa *National Institute for Occupational Safety and Health* (Instituto Nacional para la Seguridad y la Salud Ocupacionales); una N-95 es una mascarilla con al menos un 95% de eficacia en la filtración de partículas con un diámetro medio superior a 3 μm y que no está a prueba de aceites.

† La duración de la eliminación del virus en niños menores de 12 años con gripe humana puede durar hasta 21 días y es posible que también esté prolongada en los niños y los adultos afectados por una gripe aviar A (H5N1), por lo que las precauciones para evitar los contagios deberán mantenerse durante al menos 7 días tras la resolución de la fiebre o incluso hasta 21 días.

crosis hepática centrolobular y necrosis tubular aguda.

DETECCIÓN DE CASOS Y TRATAMIENTO

Deberá tomarse en consideración la posibilidad de un diagnóstico de gripe A (H5N1) en todos los pacientes con una enfermedad respiratoria grave aguda que se encuentren en países o territorios con gripe animal A (H5N1), sobre todo en aquellos pacientes que hayan estado expuestos a aves de corral (Tabla 4). Sin embargo, algunos brotes en aves de corral se detectaron únicamente tras la aparición de casos centinela en seres humanos. La detección precoz de los casos se ve dificultada por la falta de especificidad de las manifestaciones clínicas iniciales y las elevadas tasas preexistentes de enfermedades respiratorias agudas de otros orígenes. Además, la posibilidad de gripe A (H5N1) merece consideración en aquellos pacientes que presenten una enfermedad seria inexplicable (p. ej., encefalopatía o diarrea) en áreas con actividad conocida de la gripe A (H5N1) en seres humanos o animales.

El rendimiento diagnóstico de los distintos tipos de muestras y de los ensayos virológicos no está bien definido. A diferencia de las infecciones por el virus de la gripe humana, las muestras faríngeas podrían ser más útiles que las muestras nasales. Los análisis antigénicos rápidos podrían servir para reforzar un diagnóstico de gripe A, pero su valor predictivo negativo es escaso y carecen de especificidad para la gripe A (H5N1). La detección de ARN vírico en las muestras respiratorias parece ofrecer el mayor nivel de sensibilidad para la identificación temprana, pero dicha sensibilidad depende en gran medida de los cebadores y del método de ensayo utilizados. La confirmación mediante análisis de laboratorio de un diagnóstico de gripe A (H5N1) requiere uno o más de los siguientes hallazgos: un cultivo vírico positivo, una PCR positiva para el ARN del virus de la gripe del tipo A (H5N1), un análisis de inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales frente al H5 positivo para el antígeno y un aumento como mínimo al cuádruple del título de anticuerpos anti-H5 específicos en muestras de suero apareadas.⁴⁴

HOSPITALIZACIÓN

Siempre que sea posible, mientras el número de personas afectadas sea pequeño, los pacientes con diagnóstico confirmado o de presunción de gripe

A (H5N1) deberán ser hospitalizados y sometidos a aislamiento a fin de vigilar su evolución clínica, realizarles las pruebas diagnósticas adecuadas y administrarles un tratamiento antivírico. Si los pacientes reciben el alta pronto, tanto ellos como sus familiares tendrán que ser informados sobre las medidas necesarias de higiene personal y de control de la infección (Tabla 5). La base del tratamiento son las terapias de apoyo con administración de oxígeno suplementario y asistencia respiratoria.¹ Tanto los nebulizadores como las mascarillas de oxígeno con elevado flujo de aire han sido implicados en la propagación nosocomial del síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) y deberán utilizarse únicamente tomando precauciones estrictas frente a la transmisión por vía aérea.

ANTIVÍRICOS

Los pacientes con diagnóstico de presunción de gripe A (H5N1) deberán recibir tratamiento inmediato con un inhibidor de la neuraminidasa en espera de los resultados de las pruebas de laboratorio. No están claras ni las dosis ni la duración óptimas del tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa y es probable que los regímenes autorizados en la actualidad correspondan al mínimo imprescindible. Estos virus son susceptibles *in vitro* al oseltamivir y al zanamivir.^{46,47} El oseltamivir por vía oral⁴⁶ y el zanamivir por vía tópica son activos en modelos animales de gripe A (H5N1).^{48,49} Estudios recientes en ratones indican que, en comparación con una cepa del virus de la gripe A (H5N1) de 1997, la cepa aislada en el año 2004 requiere dosis más altas de oseltamivir y una administración más prolongada (ocho días) para inducir efectos antivíricos y tasas de supervivencia similares.⁵⁰ El zanamivir inhalado no se ha estudiado en casos de gripe A (H5N1) en seres humanos.

La terapia precoz proporcionará los mayores beneficios clínicos,¹⁵ pero resulta razonable administrar tratamiento siempre que exista la posibilidad de replicación vírica en curso. En unos estudios clínicos controlados con placebo sobre oseltamivir oral^{51,52} y zanamivir inhalado,⁵³ en los que comparaban las dosis autorizadas en la actualidad con dosis dos veces mayores que las aprobadas, se observó que ambas dosificaciones presentaban una tolerabilidad similar, pero no había diferencias sistemáticas en cuanto a los beneficios clínicos o antivíricos observados en los adultos con gripe humana no complicada. Aunque las dosis autorizadas de oseltamivir (75 mg dos veces al día durante

cinco días en los adultos y dosis ajustadas en función del peso dos veces al día durante cinco días en los niños mayores de un año [dosis de 30 mg dos veces al día para aquellos que pesen 15 kg o menos, 45 mg para los que pesen entre más de 15 y 23 kg, 60 mg para los que pesen entre más de 23 y 40 kg y 75 mg para los que pesen más de 40 kg]) resultan razonables para tratar los casos leves de gripe A (H5N1) en sus primeras fases, en las infecciones graves cabe plantearse el uso de dosis más altas (150 mg dos veces al día en los adultos) y la administración del tratamiento durante 7-10 días, pero se necesitan estudios prospectivos.

La elevada tasa de resistencia vírica al oseltamivir se produce como resultado de la sustitución de un único aminoácido en la neuraminidasa N1 (His274Tyr). Tales variantes se han detectado en hasta el 16% de los niños con gripe humana A (H1N1) tratados con oseltamivir.⁵⁴ No es de extrañar que dicha variante resistente se haya identificado recientemente en varios pacientes con gripe A (H5N1) que estaban recibiendo oseltamivir.²¹ Aunque son menos infecciosas en cultivo celular y en animales que el virus progenitor susceptible,⁵⁵ las variantes del H1N1 resistentes al oseltamivir son transmisibles en hurones.⁵⁶ Dichas variantes retienen toda su susceptibilidad al zanamivir y una susceptibilidad parcial *in vitro* al inhibidor de la neuraminidasa en fase de investigación peramivir.^{57,58}

A diferencia de los aislados obtenidos durante el brote de 1997, los aislados de la reciente gripe humana A (H5N1) son muy resistentes a los inhibidores de la M2 amantadina y rimantadina y, por lo tanto, dichos fármacos no tienen utilidad terapéutica. Los fármacos que revisten interés para la investigación clínica del tratamiento son el zanamivir, el peramivir, los inhibidores de la neuraminidasa tópicos de acción prolongada, la ribavirina^{59,60} y, posiblemente, el interferón- α .⁶¹

INMUNOMODULADORES

Los corticosteroides se han usado con frecuencia en el tratamiento de los pacientes con gripe A (H5N1), con efectos inciertos. De los cinco pacientes a los que se les administraron corticosteroides en 1997, sobrevivieron dos que recibieron dichos fármacos en etapas tardías de la enfermedad como tratamiento de la fase fibroproliferativa del SDRA. En un ensayo aleatorizado que se llevó a cabo en Vietnam, los cuatro pacientes tratados con dexametasona murieron. El interferón- α tiene actividad tanto antivírica como inmunomoduladora, pero se ne-

cesitan ensayos bien controlados sobre el tratamiento con inmunomoduladores antes de recomendar su uso sistemático.

PREVENCIÓN

VACUNACIÓN

No se ha comercializado ninguna vacuna contra la gripe A (H5) para seres humanos. Las vacunas anti-H5 previas tenían una capacidad antigénica escasa y se necesitaban dos dosis con un gran contenido de antígenos de hemaglutininas⁶² o la adición del adyuvante MF59⁶³ para generar respuestas de formación de anticuerpos neutralizantes. Una tercera inyección de la vacuna con adyuvante contra el H5 del año 1997 indujo, de modo variable, la formación de anticuerpos con reacción cruzada frente a los aislados humanos del año 2004.⁶⁴ Se han utilizado técnicas de ingeniería genética inversa para la creación rápida de virus vacunales no virulentos a partir de aislados de la reciente gripe A (H5)^{65,66} y se están estudiando varias vacunas experimentales. Se ha comunicado que una de dichas vacunas de virus inactivados, en la que se usa un aislado H5N1 humano del año 2004, es inmunógena si las dosis de hemaglutinina empleadas son altas.⁶⁷ Se necesitan con urgencia estudios con adyuvantes autorizados como el alumbre. También se están investigando vacunas de virus vivos atenuados adaptados al frío para administración intranasal, las cuales confieren protección frente a la gripe humana tras una sola dosis en niños pequeños.⁶⁸

CONTROL DE LA INFECCIÓN HOSPITALARIA

El virus de la gripe es un agente patógeno nosocomial bien establecido.^{4,5} Las recomendaciones actuales se basan en un intento por reducir la transmisión a los profesionales sanitarios y a otros pacientes en una situación no pandémica y en las intervenciones que se utilizaron para contener el SRAG (Tabla 5).¹ La eficacia de las mascarillas quirúrgicas, incluso aunque se empleen varias,⁶⁹ es mucho menor que la de las mascarillas N-95, pero se pueden usar si no se dispone de éstas. La quimioprofilaxis con 75 mg de oseltamivir una vez al día durante 7-10 días está justificada en las personas que hayan podido estar expuestas al virus sin protección.^{70,71} El uso de profilaxis preexposición merece ser considerado si existen datos indicativos de que una cepa del virus de la gripe del tipo A (H5N1) se está transmitiendo de persona a persona con eficacia creciente o si existe la probabilidad

de una exposición de alto riesgo (p. ej., un procedimiento que genere aerosoles).

CONTACTOS DOMICILIARIOS Y ESTRECHOS

Los contactos domiciliarios de las personas con diagnóstico confirmado de gripe A (H5N1) deberán recibir la profilaxis postexposición que se ha descrito con anterioridad. Los contactos de un paciente con sospecha de infección vírica o con infección vírica confirmada deberán vigilar su temperatura y la aparición de síntomas (Tabla 5). Aunque el riesgo de transmisión secundaria parece bajo hasta la fecha, la autocuarentena durante un periodo de una semana tras la última exposición a una persona infectada es apropiada. Si existen indicios de que se puede estar produciendo una transmisión de persona a persona, la cuarentena de los contactos expuestos deberá ser obligatoria. En aquellas otras personas que hayan estado expuestas sin protección a un paciente infectado o a una fuente medioambiental (p. ej., exposición a aves de corral) implicada en la transmisión del virus de la gripe del tipo A (H5N1), la quimioprofilaxis postexposición descrita anteriormente podría estar justificada.

CONCLUSIONES

Las aves infectadas han sido la fuente primaria de las infecciones por el virus de la gripe del tipo A (H5N1) en los seres humanos en Asia. La transmisión de persona a persona es muy limitada en la actualidad, pero es imprescindible mantener una vigilancia continua para identificar cualquier aumento de la adaptación vírica a los huéspedes humanos. La gripe aviar A (H5N1) de los seres humanos difiere en muchos aspectos de la gripe causada por virus humanos, aspectos tales como las vías de transmisión, la gravedad clínica, la patogenicia

y, quizá, la respuesta al tratamiento. La detección de los casos se ve dificultada por la falta de especificidad de las manifestaciones iniciales de la enfermedad, por lo que resulta fundamental incluir en la anamnesis datos pormenorizados sobre los contactos y los viajes realizados, así como conocer cuál es la actividad vírica en las aves de corral. Los análisis antigénicos rápidos comerciales no son sensibles y para el diagnóstico de confirmación es imprescindible un sofisticado apoyo de laboratorio. A diferencia de la gripe humana, la gripe aviar A (H5N1) puede conllevar títulos víricos más elevados en la faringe que en las fosas nasales y, por consiguiente, los análisis de exudados faríngeos o de muestras de vías respiratorias bajas podrían suponer un medio de diagnóstico más sensible. Los aislados humanos recientes son totalmente resistentes a los inhibidores de la M2 y podría ser necesario administrar dosis más elevadas de oseltamivir oral para el tratamiento de las formas graves de la enfermedad. A pesar de los últimos progresos, los conocimientos sobre la epidemiología, la evolución natural y el tratamiento de la gripe A (H5N1) en los seres humanos son incompletos. Existe una necesidad urgente de establecer una mayor coordinación en el campo de la investigación clínica y epidemiológica entre las instituciones de los países con casos de gripe A (H5N1) y a nivel internacional.

Las opiniones que se expresan en el presente artículo no reflejan necesariamente la opinión de la OMS ni de los demás patrocinadores de la reunión.

Agradecimientos: damos las gracias al *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas) de los EE.UU. y a la Fundación Wellcome por su apoyo y colaboración en la reunión de la OMS, a los Dres. Klaus Stohr y Alice Croisier del Programa Mundial de la Gripe de la OMS (Ginebra), a los Dres. Peter Horby y Monica Guardo y al personal de las Oficinas Estatales de la OMS en Vietnam por organizar la reunión consultiva y por su apoyo en la preparación del manuscrito, y a Diane Ramm por su ayuda en la preparación del manuscrito.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. WHO interim guidelines on clinical management of humans infected by influenza A(H5N1). February 20, 2004. (Accessed September 2, 2005, at http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/Guidelines_Clinical%20Management_H5N1_rev.pdf)
2. Liu J, Xiao H, Lei F, et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in migratory birds. *Science* 2005;309:1206.
3. Chen H, Smith JD, Zhang SY, et al. Avian flu: H5N1 virus outbreak in migratory waterfowl. *Nature* 2005;436:191-2.
4. Salgado CD, Farr BM, Hall KK, Hayden FG. Influenza in the acute hospital setting. *Lancet Infect Dis* 2002;2:145-55. [Erratum, *Lancet Infect Dis* 2002;2:383.]
5. Bridges CB, Kuehnert MJ, Hall CB. Transmission of influenza: implications for control in health care settings. *Clin Infect Dis* 2003;37:1094-101.
6. Mounts AW, Kwong H, Izurieta HS, et al. Case-control study of risk factors for avian influenza A (H5N1) disease, Hong Kong, 1997. *J Infect Dis* 1999;180:505-8.
7. Bridges CB, Lim W, Hu-Primmer J, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998. *J Infect Dis* 2002;185:1005-10.
8. Katz JM, Lim W, Bridges CB, 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;180:1763-70.
9. Buxton Bridges C, Katz JM, Seto WH, 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;181:344-8.
10. Liem NT, World Health Organization International Avian Influenza Investigation

- Team, Vietnam, Lim W. Lack of H5N1 avian influenza transmission to hospital employees, Hanoi, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005;11:210-5.
11. Schultsz C, Dong VC, Chau NVV, et al. Avian influenza H5N1 and healthcare workers. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1158-9. (Also available at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no07/05-0070.htm>.)
12. Apisarnthanarak A, Kitphati R, Thongphubeth K, et al. Atypical avian influenza (H5N1). *Emerg Infect Dis* 2004;10:1321-4.
13. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998;351:467-71.
14. Chan PK. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* 2002;34:Suppl 2:S58-S64.
15. Chotpitayapunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005;11:201-9.
16. Hien TT, Liem NT, Dung NT, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004;350:1179-88.
17. Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, et al. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg Infect Dis* 2004;10:2189-91.
18. Thanawongnuwech R, Amonsin A, Tantilertcharoen R, et al. Probable tiger-to-tiger transmission of avian influenza H5N1. *Emerg Infect Dis* 2005;11:699-701.
19. Kuiken T, Rimmelzwaan G, van Riel D, et al. Avian H5N1 influenza in cats. *Science* 2004;306:241.
20. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005;352:333-40.
21. World Health Organization. WHO inter-country-consultation: influenza A/H5N1 in humans in Asia: Manila, Philippines, 6-7 May 2005. (Accessed September 2, 2005, at http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_7/en/.)
22. de Jong MD, Cam BV, Qui PT, et al. Fatal Avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005;352:686-91.
23. Fouchier RAM, Schneeberger PM, Rozendaal FW, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:1356-61.
24. Tam JS. Influenza A (H5N1) in Hong Kong: an overview. *Vaccine* 2002;20:Suppl 2:S77-S81.
25. Nicholson KG. Human influenza. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. *Textbook of influenza*. Oxford, England: Blackwell Science, 1998:219-64.
26. Kaiser L, Briones MS, Hayden FG. Performance of virus isolation and Directigen Flu A to detect influenza A virus in experimental human infection. *J Clin Virol* 1999;14:191-7.
27. Peiris JS, Yu WC, Leung CW, et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004;363:617-9.
28. Hatta M, Gao P, Halfmann P, Kawaoka Y. Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses. *Science* 2001;293:1840-2.
29. Shinya K, Hamm S, Hatta M, Ito H, Ito T, Kawaoka Y. PB2 amino acid at position 627 affects replicative efficiency, but not cell tropism, of Hong Kong H5N1 influenza A viruses in mice. *Virology* 2004;320:258-66.
30. Seo SH, Hoffman E, Webster RG. Lethal H5N1 influenza viruses escape host antiviral cytokine responses. *Nat Med* 2002;8:950-4.
31. Cheung CY, Poon LL, Lau AS, et al. Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet* 2002;360:1831-7.
32. Guan Y, Peiris JSM, Lipatov AS, et al. Emergence of multiple genotypes of H5N1 avian influenza viruses in Hong Kong SAR. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:8950-5.
33. Li KS, Guan Y, Wang J, et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature* 2004;430:209-13.
34. Avian influenza A (H5N1). *Weekly Epidemiol Rec* 2004;79(7):65-70. (Also available at <http://www.who.int/wer/2004/en/wer7907.pdf>.)
35. Sims LD, Ellis TM, Liu KK, et al. Avian influenza in Hong Kong 1997-2002. *Avian Dis* 2003;47:Suppl:832-8.
36. Horimoto T, Fukuda N, Iwatsuki-Horimoto K, et al. Antigenic differences between H5N1 human influenza viruses isolated in 1997 and 2003. *J Vet Med Sci* 2004;66:303-5.
37. Sturm-Ramirez KM, Ellis T, Bousfield B, et al. Reemerging H5N1 influenza viruses in Hong Kong in 2002 are highly pathogenic to ducks. *J Virol* 2004;78:4892-901.
38. Perkins LE, Swayne DE. Pathogenicity of a Hong Kong-origin H5N1 highly pathogenic avian influenza virus for emus, geese, ducks, and pigeons. *Avian Dis* 2002;46:53-63.
39. Zitzow LA, Rowe T, Morken T, Shieh WJ, Zaki S, Katz JM. Pathogenesis of avian influenza A (H5N1) viruses in ferrets. *J Virol* 2002;76:4420-9.
40. Govorkova EA, Reh JE, Krauss S, et al. Lethality to ferrets of H5N1 influenza viruses isolated from humans and poultry in 2004. *J Virol* 2005;79:2191-8.
41. Uiprasertkul M, Puthavathana P, Sangsriwut K, et al. Influenza A H5N1 replication sites in humans. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1036-41.
42. To KF, Chan PK, Chan KF, et al. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J Med Virol* 2001;63:242-6.
43. Guarner J, Shieh W-J, Dawson J, et al. Immunohistochemical and in situ hybridization studies of influenza A virus infection in human lungs. *Am J Clin Pathol* 2000;114:227-33.
44. World Health Organization. Recommended laboratory tests to identify influenza A/H5 virus in specimens from patients with an influenza-like illness. 2005. (Accessed September 2, 2005, at http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/avian_labtests1.pdf.)
45. Centers for Disease Control and Prevention. Update: notice to travelers about avian influenza A (H5N1). July 29, 2005. (Accessed September 2, 2005, at http://www.cdc.gov/travel/other/avian_flu_ah5n1_031605.htm.)
46. Leneva IA, Roberts N, Govorkova EA, Goloubeva OG, Webster RG. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses. *Antiviral Res* 2000;48:101-15.
47. Govorkova EA, Leneva IA, Goloubeva OG, Bush K, Webster RG. Comparison of efficacies of RWJ-270201, zanamivir, and oseltamivir against H5N1, H9N2, and other avian influenza viruses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2723-32.
48. Gubareva LV, McCullers JA, Bethell RC, Webster RG. Characterization of influenza A/HongKong/156/97 (H5N1) virus in a mouse model and protective effect of zanamivir on H5N1 infection in mice. *J Infect Dis* 1998;178:1592-6.
49. Leneva IA, Goloubeva O, Fenton RJ, Tisdale M, Webster RG. Efficacy of zanamivir against avian influenza A viruses that possess genes encoding H5N1 internal proteins and are pathogenic in mammals. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1216-24.
50. Yen HL, Monto AS, Webster RG, Govorkova EA. Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice. *J Infect Dis* 2005;192:665-72.
51. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1016-24.
52. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003;326:1235.
53. Monto AS, Fleming DM, Henry D, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* 1999;180:254-61.
54. Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowski R. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:Suppl 1:i5-i21.

55. Ives JAL, Carr JA, Mendel DB, et al. The H274Y mutation in the influenza A/H1N1 neuraminidase active site following oseltamivir phosphate treatment leaves virus severely compromised both in vitro and in vivo. *Antiviral Res* 2002;55:307-17.
56. Herlocher ML, Truscon R, Elias S, et al. Influenza viruses resistant to the antiviral drug oseltamivir: transmission studies in ferrets. *J Infect Dis* 2004;190:1627-30.
57. Wetherall NT, Trivedi T, Zeller J, et al. Evaluation of neuraminidase enzyme assays using different substrates to measure susceptibility of influenza virus clinical isolates to neuraminidase inhibitors: report of the neuraminidase inhibitor susceptibility network. *J Clin Microbiol* 2003;41:742-50.
58. Gubareva LV, Webster RG, Hayden FG. Comparison of the activities of zanamivir, oseltamivir, and RWJ-270201 against clinical isolates of influenza virus and neuraminidase inhibitor-resistant variants. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3403-8.
59. Madren LK, Shipman C Jr, Hayden FG. In vitro inhibitory effects of combinations of anti-influenza agents. *Antivir Chem Chemother* 1995;6:109-13.
60. Knight V, Gilbert BE. Ribavirin aerosol treatment of influenza. *Infect Dis Clin North Am* 1987;1:441-57.
61. Baron S, Isaacs A. Absence of interferon in lungs from fatal cases of influenza. *Br Med J* 1962;5270:18-20.
62. Treanor JJ, Wilkinson BE, Maseoud F, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant hemagglutinin vaccine for H5 influenza in humans. *Vaccine* 2001;19:1732-7.
63. Nicholson KG, Colegate AE, Podda A, et al. 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* 2001;357:1937-43.
64. Stephenson I, Bugarini R, Nicholson KG, et al. 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* 2005;191:1210-5.
65. Webby RJ, Webster RG. Are we ready for pandemic influenza? *Science* 2003;302:1519-22.
66. Webby RJ, Perez DR, Coleman JS, et al. Responsiveness to a pandemic alert: use of reverse genetics for rapid development of influenza vaccines. *Lancet* 2004;363:1099-103.
67. Altman LC. Avian flu drug works in first tests. *New York Times*. August 7, 2005.
68. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998;338:1405-12.
69. Derrick JL, Gomersall CD. Protecting healthcare staff from severe acute respiratory syndrome: filtration capacity of multiple surgical masks. *J Hosp Infect* 2005;59:365-8.
70. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004;189:440-9.
71. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:748-54.

Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society.