

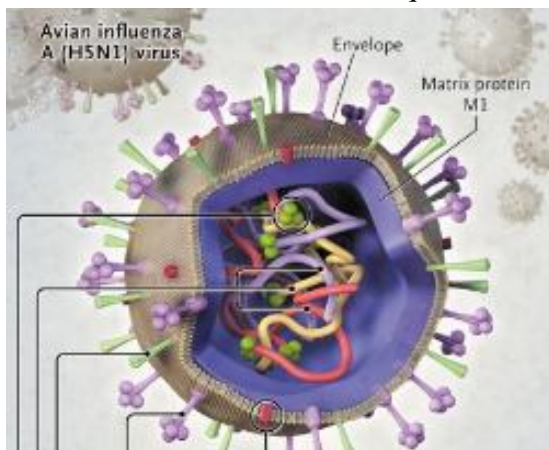


BOLETIN LABORATORIO Y VIGILANCIA AL DIA
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE - DEPARTAMENTO DE ASUNTOS CIENTÍFICOS
N° 9 / 30 de Marzo 2012

1. Introducción: El objetivo de este Boletín es difundir y comentar alertas sanitarias sobre eventos de salud pública recientes de importancia nacional o internacional, según lo especifica el Reglamento Sanitario Internacional. La información proviene de Organismos Internacionales, Instituciones afines al ISP y revisión bibliográfica respecto de materias de salud con efecto actual o potencial en nuestra población.

2. Tema: Influenza humana A(H5N1) por virus aviar y una controversia científica.

3. Agente causal: La gripe aviar o como fue llamada originalmente “flow plague” fue descrita inicialmente en Italia en 1872 (1). También fue conocida como enfermedad de Lombardía. No fue hasta 1955 que se describe como responsable a un virus de la familia



influenzavirus. Los virus influenza son virus ARN que pertenecen a la familia *Orthomyxo-viridae* y se dividen en tres grupos distintos de acuerdo a su reactividad serológica: A, B y C. El tipo A causa enfermedad en una variedad de especies y posee un reservorio muy amplio principalmente en aves silvestres de agua dulce, gaviotas y aves playeras de todo el mundo, humanos y algunos mamíferos como el chanco. El virus influenza A tiene dos proteínas estructurales en su envoltura que son muy importantes en la

patogenia y variación del virus: la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N) que determinan los subtipos (2,3). Solo los H5, H7 y H9 han sido identificados como causa de infección en aves.

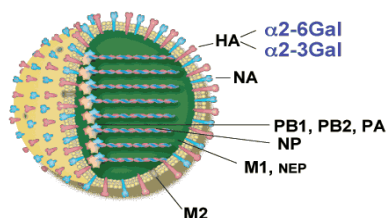
No todos los subtipos son igualmente patógenos, pero al circular suelen mutar, adquiriendo la capacidad de provocar infecciones de alta letalidad en las aves comerciales. El hombre es eventualmente, un huésped aberrante (4). Las aves migratorias transportan el virus en su intestino y llevan a la diseminación del microorganismo (4). Como ya se mencionó las cepas víricas de gripe aviar colonizan únicamente el aparato respiratorio y el tubo digestivo de las aves infectadas, se consideraba que no su carne. Sin embargo, estudios existentes aclaran que los virus

hiperpatógenos de la cepa H5N1, contaminan prácticamente todo el cuerpo de un ave y por consiguiente pueden propagarse con la comercialización y distribución de alimentos contaminados, como carne fresca o congelada. En lugares donde se practica la cría doméstica, la costumbre de sacrificar, desplumar y eviscerar a los animales en el propio domicilio, combinada con la venta de aves vivas, favorece una exposición extensa y recurrente a ciertas partes de las aves que pueden estar contaminadas. En general, el virus se mantiene viable a bajas temperaturas (4). Los virus de gripe aviar sólo afectan normalmente a las aves y con menor frecuencia los cerdos. Desde 1959, virus de los subtipos H5, H7 y H9 han infectado al hombre en diez ocasiones, una de las cuales correspondió a una infección con un virus de foca de origen aviar (5). Uno de los primeros casos humanos graves registrados en la literatura, corresponde a mayo de 1997. Se trató de un niño de 3 años de edad, residente de Hong Kong que comenzó con síntomas de compromiso respiratorio leve, pero rápidamente evolucionó a un cuadro de distress respiratorio severo, hipoxia, falla renal y coagulopatía intravascular diseminada, falleciendo al cabo de 12 días. Desde aspirado traqueal se recuperó al décimo día, virus que fue confirmado como influenza A(H5N1) (A/Hong Kong/156/97) (6). En este caso, aunque no se demostró contacto del niño con aves infectadas, se interpretó que no habría existido contacto con algún mamífero intermediario actuando como “vaso comunicador”. Ello enfatizó en ese momento la necesidad de una vigilancia mundial del problema (7). Desde su reaparición en el 2003-2004, este virus se ha propagado a Europa, Asia y África, y se ha arraigado en algunos países, produciendo millones de casos de infección en aves, varios cientos de casos en humanos y la muerte de muchas personas. Además, mientras siga circulando, existe la posibilidad que sufra mutaciones que aumenten su transmisibilidad persona a persona (8).

Los virus influenza A(H5N1) se mantienen en continuo cambio, tanto genéticamente como antigénicamente. A modo de ejemplo, durante el 2010, los virus aislados desde casos humanos pertenecieron al claden o rama 1 (Camboya), rama 2.2.1, Grupo C (Egipto), rama 2.3.2 (China, Hong Kong) y rama 2.3.4 (Vietnam). Los virus de estas ramas también fueron aislados desde granjas en cada uno de estos países (9). Estas cepas corresponden a los virus actualmente denominados por la OIE: “virus influenza aviar altamente patógenos”.

Mecanismo de transmisión: Los virus de la influenza tienen una tasa relativamente alta de mutación, lo que es característico de los virus ARN.

virus Influenza A



La segmentación de su genoma facilita la recombinación genética mediante redistribución de segmentos en huéspedes infectados con dos virus al mismo tiempo. Otro factor de cambio son las fallas en la RNA polimerasa, cuya fidelidad en la lectura no es buena, generándose errores en las transcripción, los que se traducen en cambios de aminoácidos en las proteínas que se sintetizan. Las variaciones pueden ser de dos tipos: el drift antigénico que corresponde a

cambios menores en las proteínas sin constituir un nuevo subtipo (ello los lleva a evadir la respuesta inmunológica del infectado) y el shift antigénico donde ocurren cambios mayores generándose una proteína nueva que implica un nuevo subtipo (3,10,11). Lo anterior no implica que la sustitución de un aminoácido puede causar una pandemia, pero significa que la sustitución puede implicar que un virus del grupo aviar que no es patógeno en humanos, pueda convertirse en patógeno. En la **Figura N° 1**, se grafica la cadena de transmisión inter especies para el virus influenza aviar (H5N1).

Figura N° 1. Cadena de transmisión inter especies del virus influenza aviar (H5N1)

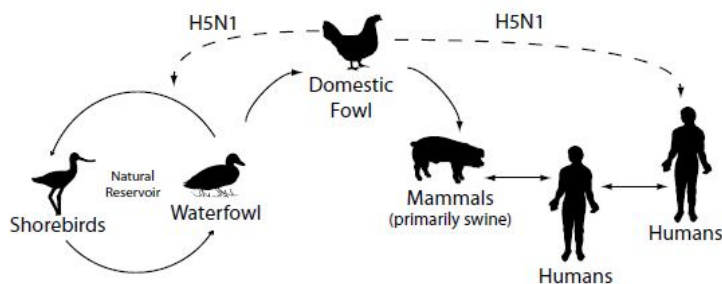


Figure 1. Possible transmission pathways for avian influenza.

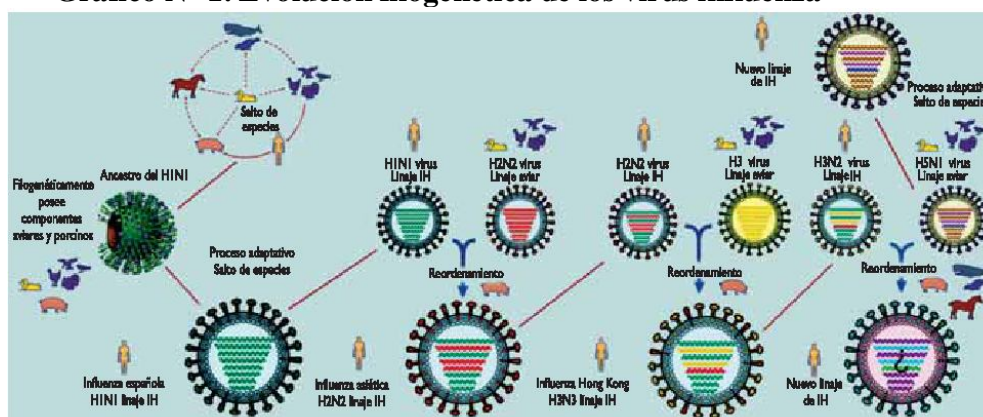
U.S. Department of the Interior
U.S. Geological Survey

Printed on recycled paper

Fuente: Departamento del Interior. USA,

En el **Grafico N° 1**, vemos un esquema de la evolución filogenética de los virus influenza en el hombre. Se estima que alrededor del año 1915, un ancestro del virus H1N1 tomó contacto con 'páreas muy pobladas por seres humanos. Este virus se adaptó hasta alcanzar la transmisión de persona a persona en forma eficiente y pasó a ser la cepa H1N1 que provocó la llamada influenza española (1918). En 1957, el virus original sufrió un reordenamiento y adquirió 3 genes desde algún subtipo aviar originando la cepa H2N2 (influenza asiática). En 1968 un nuevo reordenamiento viral y adquiere 2 genes de otro subtipo aviar (influenza HongKong). Luego en el 2009 aparece el reordenamiento que origina la cepa (H1N1)2009. Ahora el subtipo H5N1 (en el extremo derecho) podría mutar y adquirir la capacidad para transmitirse eficientemente persona a persona.

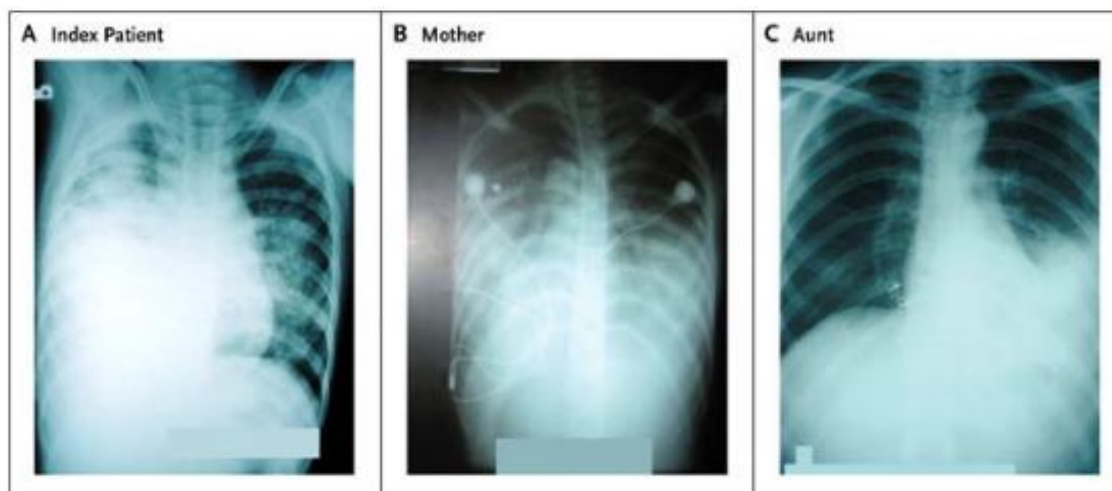
Grafico N° 1. Evolución filogenética de los virus influenza



Fuente: Adaptado y modificado de: Betche RB. New England J., Med, 2005:323(21)2209-2211

El principal factor de riesgo actual para la infección humana parece ser la exposición directa o indirecta a aves de corral infectadas, enfermas o muertas, o a entornos contaminados. Por lo tanto el control de la circulación del virus H5N1 en las aves de corral es esencial para reducir el riesgo de infección humana. En atención a la persistencia del virus en algunas especies de coral, el control del problema exige un compromiso de largo plazo por parte de todos los países y una estrecha **colaboración entre las autoridades de salud pública y sanidad animal**. No hay datos ciertos que indiquen que el virus H5N1 puede transmitirse de persona a persona, aunque hay varios casos descritos en la literatura de carácter sospechoso que impiden excluir totalmente la posibilidad. En Vietnam y Tailandia se han presentado casos aislados en los que se sospecha la trasmisión del virus de persona a persona. En un caso, la niña que recibió el virus de un ave estuvo bajo cuidado de su madre durante 5 días hasta que murió. Poco después la madre enfermó y murió. En marzo del 2005 se notificó que dos enfermeras que habían cuidado pacientes de gripe aviar habían arrojado resultados positivos en las pruebas diagnósticas del virus. Existen varias publicaciones bien documentadas, de estudios efectuados en China y Tailandia con evidencia de transmisión de persona a persona (12,13) (ver **Imagen N° 1**)

Imagen N° 1. Radiografía de tórax de 3 casos de probable transmisión persona a persona



La radiografía del caso índice (11 años) muestra consolidado en el lóbulo derecho e infiltrado a izquierda. Nueve días después la madre (26 años) presenta consolidado bilateral. La tía (32 años) a los 7 días consolidado lóbulo inferior derecho.

Fuente: The New England Journal of Medicine(12)

Algunos casos humanos se han relacionado con el consumo de platos hechos con sangre cruda de aves contaminadas. Sin embargo, el sacrificio, desplume, manipulación de las carcasas y preparación para el consumo en el entorno doméstico, muy probablemente son factores de riesgo (14).

- 4. Cuadro clínico:** Debe tenerse presente que un número indeterminado de casos son asintomático o leves, lo cual usualmente lleva a una probable sobre representación de los casos severos en las publicaciones especializadas. Sin embargo es importante el reconocimiento de las manifestaciones clínicas a nivel de atención primaria, ya que la

enfermedad severa requiere, por lo general, hospitalización en Unidades de Cuidados Intensivos. En muchos casos la enfermedad por virus H5N1 tiene un curso clínico inusualmente agresivo con un deterioro rápido y una elevada letalidad. El período de incubación de la gripe aviar puede ser superior a los 2 o 3 días de la gripe estacional. Datos actuales señalan un período de incubación de 2 a 8 días, pudiendo llegar hasta los 17 días, OMS recomienda que en los estudios de campo y el monitoreo de contactos se considere un período de incubación de 7 días. Los síntomas iniciales son fiebre alta, generalmente sobre 38°C y síntomas de gripe. En algunos pacientes se describe además diarrea, vómitos, dolor abdominal, dolor torácico y sangrado por nariz y encías. En muchos pacientes se observa un compromiso temprano de las vías respiratorias bajas. La dificultad para respirar aparece unos 5 días después de los primeros síntomas. El distrés respiratorio, la ronquera y la aparición de crépitos inspiratorios son muy frecuentes, La producción de esputo, en ocasiones sanguinolento, es variable (12,13). Para graficar las dificultades en el diagnóstico inicial se adjunta **Tabla N° 1**, que resumen los diagnósticos iniciales de ingreso de 77 pacientes con influenza A(H5N1) confirmados en Indonesia y Tailandia.

Tabla N° 1. Diagnóstico inicial de ingreso de pacientes con Influenza A(H5N1) confirmada

Diagnosis	Indonesia (N=52)	Thailand (N=25)
	<i>number (percent)</i>	
Pneumonia	24 (46)	11 (44)
Dengue virus infection	6 (12)	4 (16)
Typhoid fever	2 (4)	0 (0)
Upper respiratory illness	14 (27)	4 (16)
Avian influenza	6 (12)	2 (8)
Other	0 (0)	4 (16)†

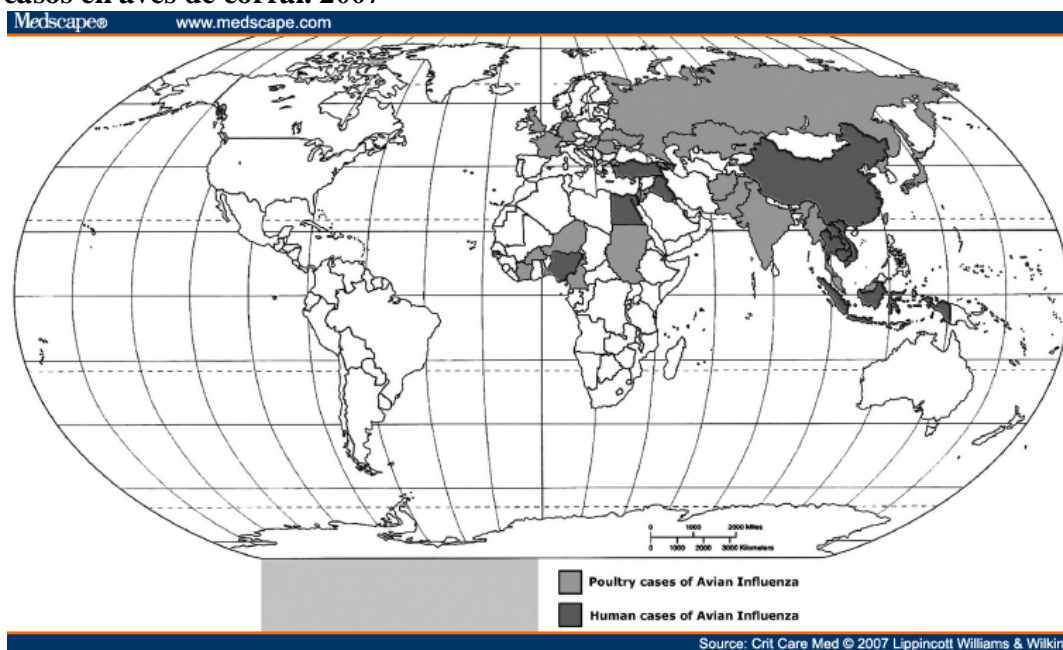
Fuente: Datos de Chotpitayasonondh y Soeroso S (sin publicar)

Tratamiento: En un principio OMS pensó en utilizar amantadina, por ser de menor costo y más fácil acceso, pero modificó sus planes al enterarse que China con el apoyo del gobierno, había usando amantadina en sus aves de corral desde 1990 contraviniendo las regulaciones internacionales en la materia (como resultado, en la actualidad la cepa circulante en el sudeste asiático es inmune a este medicamento). Así, la indicación de tratamiento ha sido oseltamivir, que puede reducir la duración de la fase de replicación del virus y mejorar la perspectiva de supervivencia. En los casos sospechosos debe prescribirse lo antes posible para obtener beneficio terapéutico, es decir en las primeras 48 horas de los síntomas, sin embargo no se invalida su uso en etapa más tardía. La absorción del oseltamivir puede verse disminuida en pacientes con síntomas gastrointestinales graves, lo que debe tenerse en cuenta (15). Otro hallazgo importante es la detección en China en el año 2005 de cepas influenza A (H5N1) resistentes en dos pacientes de un grupo de 8 internados con influenza aviar. Ambos pacientes fallecieron y el aislamiento viral demostró la presencia de la mutación H274y (16).

5. Epidemiología:

Influenza A H5 N1 es uno de los varios subtipos de influenza A (H5N1, H7N2, H7N7, H9N2) transportados por aves migratorias acuáticas que provocan brotes en las aves de corral (17,18). En el Mapa N° 1, se aprecia la distribución geográfica de los casos de brotes en granjas con aves de corral y los países con casos humanos notificados de influenza aviar (H5N1). Se observa que los brotes en aves de corral abarcan Europa y Asia, mientras que la infección en aves y humanos se extiende fundamentalmente en el Sudeste asiático. Las aves silvestres son habitualmente asintomáticas aunque estén colonizadas en su tracto intestinal (son reservorio natural de todos los virus influenza A) y de ahí infectan las aves de corral por contacto directo y contaminación de los estanques o lagunas. El comportamiento del virus H5N1 en las aves domésticas varía, desde asintomáticas hasta enfermedad de curso fatal, dependiendo de la especie infectada. Los mamíferos, tales como perros y gatos, adquieren la enfermedad a través del contacto con aves enfermas (19). Hay que tener presente que el hombre, a diferencia de las aves, mantiene con contacto con una limitada variedad de subtipos influenza. Se ha descrito un aumento de los casos de influenza aviar (H5N1) durante los meses fríos en asociación con brotes en aves de corral, sin embargo como los brotes ocurren durante todo el año, se recomienda que los clínicos se mantengan siempre alertas a la posibilidad de casos humanos, especialmente en países con brotes de influenza A(H5N1) en aves de corral. Hasta la fecha, no se han detectado casos de influenza A(H5N1) en viajeros de corta estadía en países afectados con brotes en aves de corral, aunque siempre debe considerarse el diagnóstico en viajeros que en su viaje hayan estado en contacto con aves de corral o han consumido productos avícolas (carne o huevos) crudos o parcialmente cocidos en un área geográfica donde el último mes se ha sospechado o confirmado infección en animales o humanos por virus influenza A(H5N1).

Mapa N°1. Distribución geográfica de casos humanos confirmados de A(H5N1) y casos en aves de corral. 2007

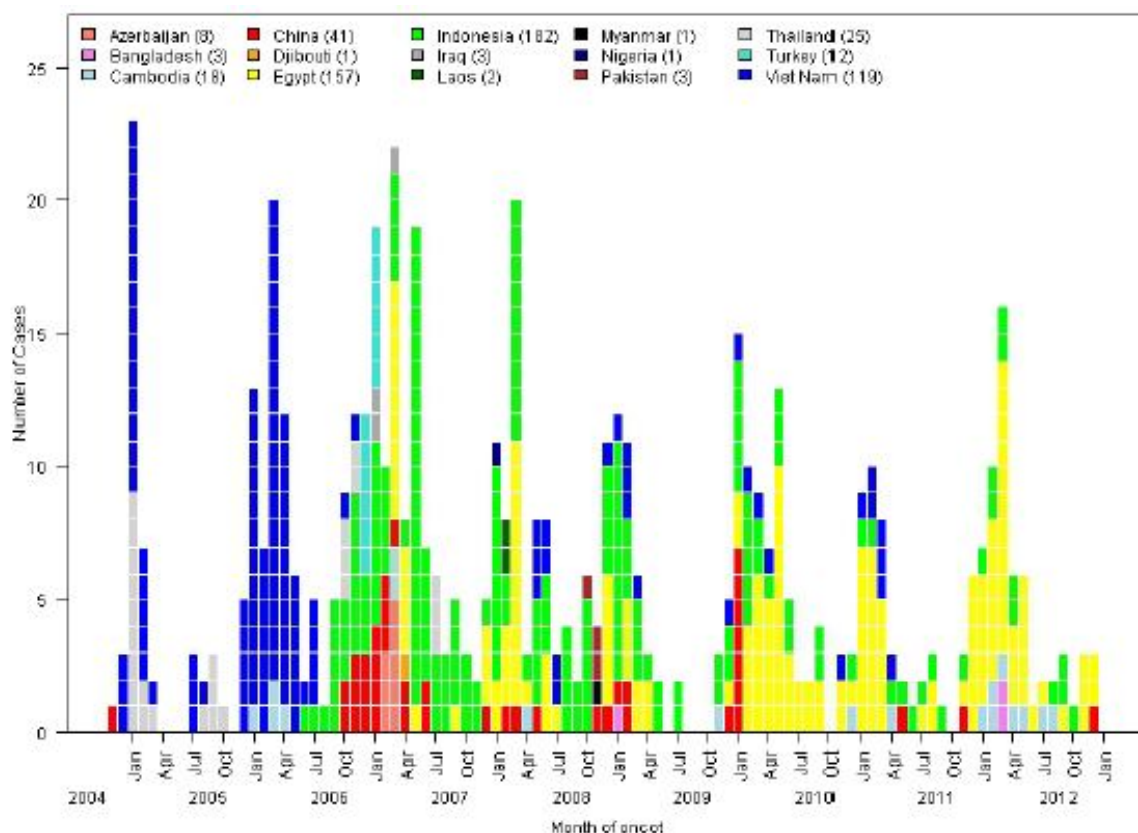


Fuente: Yaseen Arabi. Critical Care Medicine 2007 (18)

Al enero del 2012, OMS tiene registrados 576 casos confirmados en 15 países (ver **Gráfico N° 2**). De ellos han fallecido 339 (58.9%). En el año 2011, se notificaron 60 casos desde cinco países: Bangladesh, Cambodia, China, Egipto e Indonesia. Si observamos la evolución en el tiempo, vemos que en el último año han predominado casos en Egipto (color amarillo) mientras que en el período 2005-2006 predominaban Vietnam, Indonesia y China (20)

Egipto ha sido declarado oficialmente con infección endémica de virus H5N1 en aves de corral (20) y la información entregada por FAO sugiere que el H5N1 también circula endémicamente en aves de corral en China, India, Vietnam y Bangladesh (21). Se puede anticipar que la población de países que están aumentando en estos meses sus brotes en aves de corral, continuarán con eventos en aves y humanos de acuerdo a los patrones históricos observados. A pesar que se han notificado algunos casos muy probables de transmisión persona a persona, OMS piensa que corresponde a casos esporádicos y pequeños brotes, que de momento, no indican un aumento del riesgo de salud pública.

Gráfico N° 2. Número de casos de influenza aviar humana por país. 2005-2012



Fuente: World Health Organization (20)



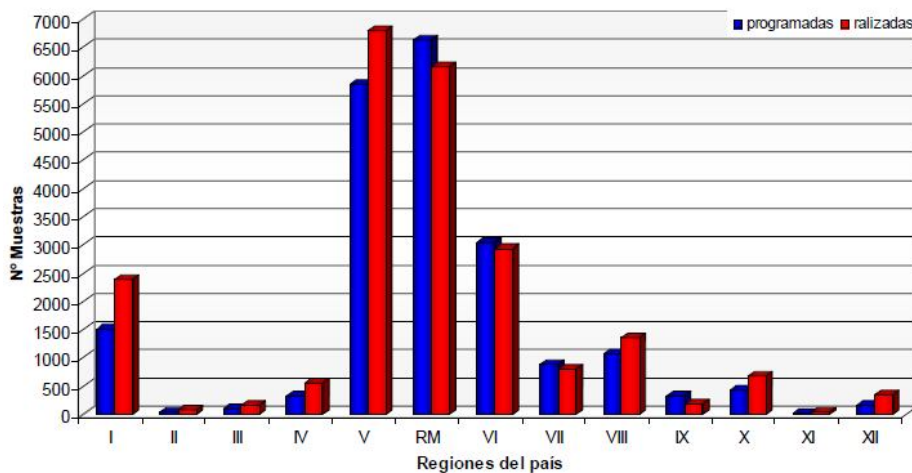
En Chile se ha identificado y caracterizado sólo un brote de influenza aviar el cual ocurrió en dos criaderos de aves de corral en la provincia de San Antonio en el año 2002 (22). Este brote fue producido por el subtipo H7N3 y afectó tanto a gallinas reproductoras como a pavos, Para su adecuado control se sacrificaron casi medio millón de aves y no se registraron casos humanos. En la foto se pueden apreciar gallinas con influenza aviar (observen la del extremo inferior izquierdo con la cresta caída y la actitud

de desánimo característica).

El Código sanitario para animales terrestres (2006) de la Organización Mundial de la Salud Animal (OIE), define como de declaración obligatoria la infección de aves de corral causada por virus Influenza A perteneciente al subtipo H5 y H7, o por cualquier virus Influenza A que provoque un índice de patogenicidad intravenosa superior a 1,2 pollos de 6 semanas de edad, o que cause una mortalidad de 75%, por lo menos, en pollos de 4 a 8 semanas de edad, infectados vía intravenosa. Así, el virus de la infección aviar se agrupa en dos categorías: virus IA de declaración obligatoria altamente patógeno (IAAP) o de baja patogenicidad (IABP) (23,24)

De acuerdo al Código Sanitario de Animales Terrestres, de la Organización Mundial de la Salud Animal (OIE), Chile es libre de influenza aviar de declaración obligatoria (IA) desde el año 2002, fecha en que se produjo y controló el único foco registrado en el país. La enfermedad se erradicó en tiempo record, pero los daños producidos a la economía nacional alcanzaron a un valor cercano a US 32 millones incluyendo el cierre de mercados. Desde ese mismo año el SAG en coordinación con la Asociación de Productores avícolas de Chile, inició un proyecto de vigilancia de enfermedades exóticas en aves de importancia económica. Se muestrearon aves con muestras de suero y tórula cloacal (inmunodifusión en agar gel y aislamiento en huevos embrionados) Al 2007 se habían estudiado 87.056 muestras con resultados negativos (Ver **Gráfico N°3**)

Gráfico N° 3. Número de muestras programadas y realizadas para la vigilancia de influenza aviar en Chile. 2007. SAG



Fuente: Proyecto Nacional de vigilancia epidemiológica de enfermedades aviarias exóticas de la lista A de la OIE. SAG-APA. Mayo 2008 (25)



tanto en aves de corral como silvestres.

De esta forma el SAG mantiene un programa nacional de vigilancia de Influenza aviar, a cargo de las oficinas sectoriales en todo el territorio nacional en que se vigilan aves industriales, de traspatio, zoológicos y silvestres. La foto corresponde a captura de aves silvestres en laguna Reloca (Chanco) para muestreo cloacal. Además el SAG utiliza un sistema de denuncias, en que investiga todas las notificaciones de mortalidad o aumentos de morbilidad en el país,

6. Estudio de laboratorio: La vigilancia epidemiológica de influenza aviar en humanos



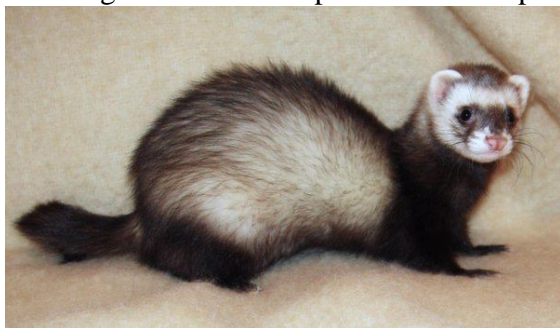
está consignada en la Circular N° B51/2/2007 del Ministerio de Salud (26) en que se define que influenza es una enfermedad de notificación obligatoria inmediata de brotes o de caso sospechoso por radiografía, comportamiento clínico y antecedentes de contacto con aves de corral enfermas. Se envían muestras al Instituto de Salud Pública, donde el estudio de laboratorio incluye el

algoritmo rutinario y eventualmente: test de polimerasa en cadena (PCR) para H5, H7 y H9, medición de anticuerpos neutralizantes para virus H5N1 con suero de fase aguda y convaleciente y aislamiento viral.

7. Comentarios: Vale la pena comentar el potencial pandémico de este virus. Las pandemias de influenza son acontecimientos impredecibles pero recurrentes que pueden tener consecuencias sanitarias, económicas y sociales impredecibles. Estas pandemias se producen por la convergencia de dos factores: la aparición de un virus influenza con una caracterización genética con escasa o nula inmunidad en la mayor parte de la población y la capacidad de causar transmisión sostenida de persona a persona. Bajo estas circunstancias en un mundo interconectado como el actual, una situación local se concierte rápidamente en una pandemia. El virus influenza A(H5N1), pese a las circunstancias actuales aparentes sigue siendo uno de los virus influenza con potencial pandémico, ya que sigue circulando ampliamente en aves de corral y silvestres con posibilidades de interactuar con otros virus influenza de mamíferos, la mayoría de los seres humanos no son inmunes a él y puede ser causa de enfermedad grave y muerte de las personas. Independientemente del H5N1, existen otros subtipos de virus de la gripe de los animales que han infectado al ser humano tales como los aviares H7 y H9 y el porcino H3. La gran debilidad del H5N1 ha sido su aparente escasa capacidad de transferirse de persona a persona y la aparente existencia de casos subclínicos no

detectados. En este sentido es interesante un trabajo de Tai Wang y Pericles publicado en Science, en que realizan un estudio de estimación de la prevalencia real de la enfermedad (según OMS serían 600 casos hospitalizados con 58% de mortalidad). Estos autores efectúan Meta Análisis con 20 estudios con 12.677 participantes en que se demostraría que entre un 1 a 2% de ellos tendrían seroevidencia de infección por H5N1 (27). Así el riesgo más grave para la salud humana estriba en la posibilidad que si el microorganismo, si cuenta con las posibilidades suficientes, evolucione hacia una forma más contagiosa para el ser humano y se transmita con facilidad de persona a persona. De ahí la importancia de modificar ciertas conductas, en particular las relativas a la manipulación de los alimentos, pues ello ofrecería al virus menos oportunidades de adaptación (28)

- 8. Controversia científica y riesgo potencial:** En Septiembre del 2011. El profesor Ron Fouchier del Erasmus Medical Centre (Rotterdam, Holanda) informó en un encuentro científico acerca de la obtención en su laboratorio de una cepa de virus influenza A(H5N1) genéticamente modificada. El objetivo de su proyecto era determinar si este microorganismo tenía el potencial de adaptarse al hombre y originar una pandemia (29).



El Dr. Fouchier anunció que su equipo de investigación había producido un virus que era transmisible por vía aérea entre hurones, una especie que es habitualmente utilizada en investigación de influenza como modelo humano por la similitud de su sistema inmunológico con el hombre. En este caso se demostró la infección y se produjeron muertes entre los animales.

Simultáneamente el Dr. Yoshiro Kawaoka de la Universidad de Wisconsin (Madison, Estados Unidos) realizó experimentos similares, con la diferencia que no encontró muertes en los hurones. Ambos trabajos fueron financiados por el National Institute of Public Health (NIH). Estos trabajos son la continuación de estudios científicos durante los últimos años, investigando la estructura y funcionamiento del virus A(H5N1) (30, 31). Los manuscritos de estos dos investigadores de Holanda y Estados Unidos fueron enviados por los autores a las revistas Science y Nature para publicación, donde fueron aceptados luego de su revisión por los respectivos Comités Editoriales. En esta etapa, antes de su publicación, el US National Science Advisory Board for Biosecurity (NSABB) solicitó, con el respaldo del gobierno de Estados Unidos, que partes de los manuscritos fueran eliminados de la publicación porque incluían información susceptible de ser mal utilizada para crear un arma biológica. Ello implica eliminar aquellos textos que describen cómo se obtuvo que los virus fueran hechos más transmisibles y la identificación de las mutaciones específicas responsables del nuevo comportamiento del (H5N1), sugiriendo que esta información se limitará a un pequeño grupo de científicos sobre la base de “conocimiento necesario”. Ambas revistas aceptaron esta sugerencia, pero que deseaban participar en la definición de lo que se consideraría “conocimiento necesario”. En enero, los dos investigadores anunciaron una

moratoria de 60 días (finalizó el 20 de marzo) para permitir el análisis del tema por los científicos interesados.

El debate se inició en el mundo científico, particularmente en Estados Unidos, en que se discutía que los investigadores parecían intentar crear virus peligrosos. El Dr. Andrew Pavia en el *Annals of Internal Medicine* (32) planteó en su publicación que *“el virus ha probado ser altamente letal, pero poco transmisible y que es importante comenzar a considerar el riesgo que implica un virus mutante (H5N1) potencialmente letal y con potencial pandémico, con lo que se transforma en un virus legítimamente aterrador (aunque la letalidad de un 60% esté exagerada por considerar sólo los casos severos hospitalizados), sin embargo experimentos en animales confirman la inusual letalidad del virus (33). En contraste, la influenza española de 1918 tenía una letalidad de 20%, pero mató 50 a 80 millones de personas. Esto, mientras el H5N1 no ha demostrado transmisión persona a persona efectiva hasta el momento. El experimento de Fouchier y Kawaoka, demuestra que ninguna barrera biológica para la evolución del (H5N1) puede ser suficientemente robusta. Respecto a la liberación accidental de la nueva mutante, las condiciones de bioseguridad del experimento fue un nivel de bioseguridad 3 y con trabajadores especializados, pero ello no asegura bioseguridad absoluta. Los sistemas de selección del personal y la certificación de las condiciones ambientales deben ser mejoradas. Adicionalmente no se debe olvidar el uso potencial del producto como arma biológica, en lo que hay grupos interesados en desarrollar (34), aunque en esto hay otros microorganismos más atractivos. Pese a lo anterior, hay poderosos argumentos para llevar cabo experiencias como estas, pero bajo condiciones de bioseguridad muy estrictas, debidamente certificadas para este propósito específico y compartiendo toda la información obtenida. Los riesgos y beneficios de este tipo de investigación para cualquier agente de alto riesgo, deben ser balanceados y los planes de bioseguridad rigurosamente evaluados. Recordemos que en el virus influenza de 1918, la alteración de solo dos aminoácidos residuales fue suficiente para eliminar su transmisibilidad”* (35).

Podemos aportar con la experiencia de Jiashen Song, quien se preguntó porqué el H5N1 en la naturaleza, adquiere la habilidad de matar a su huésped: aves silvestres y patos domésticos. El determinante genético de este comportamiento era desconocido, hasta que su estudio publicado el año recién pasado, permitió identificar que la sustitución de dos aminoácidos en el gen PA, disminuía la replicación del virus en el pato y por lo tanto, sus posibilidades de sobrevivir (36).

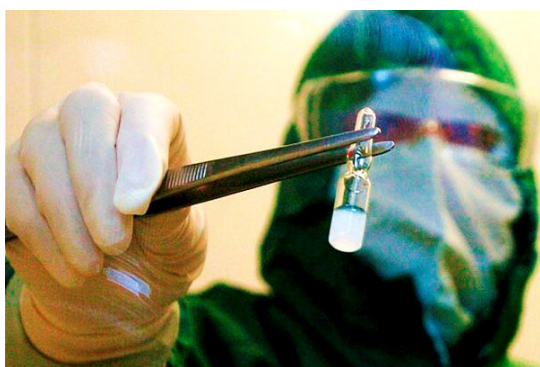
El Dr. David Realman (Escuela de Medicina, Universidad de Stanford), manifestó que: *“desde su punto de vista lo más importante era la comparación de cepa salvaje con la sometida a ingeniería genética y su posterior capacidad de transmisión por vía aérea en el hombre. La publicación en sí misma, la virulencia y letalidad es menos importante...”*

Pandemia Influenza 1918



La Dra. Lisa Murillo de Los Alamos National Laboratory planteó: *“Los recientes experimentos de Fouchier y Kawaoka, han propiciado un debate acerca de si corresponde o no publicar todos los detalles de su experiencia y acerca de las condiciones de los laboratorios para desarrollar estas experiencias. En primer término se ha sugerido que el virus (H5N1) no es*

particularmente peligroso ya que los datos de OMS de una mortalidad de un 60% están sobreestimados. Lo anterior se basa en estudios de seroprevalencia en países asiáticos que informan hasta un 9% de seropositivos (37). Sin embargo existe preocupación por la metodología de muchos estudios de seroprevalencia, ya que existen estudios que cumplen los criterios OMS que demuestran menos de un 0.5% de seropositivos (38). Claramente se necesitan más estudios de seroprevalencia. Para complicar el tema, se debe considerar que en las de alta prevalencia (Asia, África) deben haber muchas muertes por neumonía y síndrome con distress respiratorio, que no son identificados como asociados a (H5N1) por no cumplir el criterio de confirmación por laboratorio. Lo que sí está claro es que el agente es capaz de provocar enfermedad severa y muerte. Así, puede ser posible que una pandemia de (H5N1) podría superar la tasa de mortalidad de la pandemia de 1918-1919 con una mortalidad de 2.5% (39). Otro problema es que los estudios de seroprevalencia juntan datos de múltiples países, pero en realidad existen en circulación distintos linajes en áreas diferentes y en diferentes tiempos que cruzan diversas regiones geográficas, lo que hace difíciles de interpretar estos estudios en un solo paquete. Por ejemplo, Indonesia ha presentado consistentemente niveles de mortalidad más altos que otros países y en sus dos estudios de seroprevalencia no han detectado seropositivos con 1.336 participantes (40,41). Por otra parte decir que los hurones no son buenos predictores de comportamiento de influenza en el hombre, es un error, ya que al hurón, se le considera como un buen, aunque no perfecto, modelo para estudios de transmisibilidad de virus influenza. Ahora bien, en los trabajos por publicar se identifica que son necesarias muy pocas mutaciones para adaptar el microorganismo al hombre. Situación muy similar a lo que se planteó con la resistencia del virus influenza H1N1 a oseltamivir, lo que en definitiva ocurrió muy rápidamente y se extendió por el mundo. En el laboratorio de Fouchier los virus tuvieron 10 pasajes por los hurones, en el de Kawaoka fueron un número bastante menor. Por lo tanto, si los pasajes son tan mínimos, sería prudente que Fouchier trabajara en un laboratorio de Bioseguridad nivel 4. Los detalles de los estudios deberían incluirse en el documento, ya que no se puede asumir que un potencial bioterrorista tendría la competencia para conseguir los objetivos finales del proyecto. Sería útil que se establecieran guías claras para encausar la investigación científica en áreas con doble utilidad. Estas guías deberán ser el producto de un acuerdo internacional” (42).



En un encuentro en OMS los participantes de la discusión en Ginebra incluyeron varios aspectos, entre ellos se destaca: “Desde una perspectiva de salud pública, es preferible la entrega de la información completa de estas publicaciones. Sin embargo, existen conceptos sociales significativos alrededor de estos trabajos: Deben analizarse dos aspectos antes de su publicación: En primer término un plan comunicacional focalizado para aumentar la conciencia pública acerca

del significado de estos estudios y las razones de su publicación y en segundo término: una revisión de los aspectos de bioseguridad y seguridad que involucra el desarrollo de nuevo conocimiento. Además se agrega que los laboratorios que trabajan actualmente

con virus H5N1 modificados, cuentan con niveles de Bioseguridad 3+ y que no se han presentado eventos de riesgo relacionados con el almacenamiento de los virus H5N1 modificados en estas dependencias” (43).

El Dr. Ron Fouchier ha señalado recientemente: *“La recomendación de la NSABB (National Science Advisory Board for Biosecurity) acerca de restringir la publicación de resultados no tiene precedentes y es una desviación mayor de las prácticas usuales en las ciencias vivas. Entre miles de manuscritos que incluyen investigación con “potential dual use” (se refiere a investigación que aporte información o tecnologías con uso potencial que amenace la salud pública o la seguridad nacional) de acuerdo con las guías NSABB (44), sólo un puñado ha sido cuestionado y ninguno había merecido este tipo de advertencia. En la investigación dual, el balance de los riesgos y beneficios es crucial. Los expertos en bioseguridad tienden al riesgo 0 tolerancia, mientras que los especialistas en enfermedades infecciosas hacen un balance entre el riesgo y los beneficios para la salud pública” (44).*

Comentario final: Si los hallazgos incluidos en estas dos publicaciones confirman la existencia de virus influenza aviar (H5N1) genéticamente modificada y adaptada para evolucionar en mamíferos y/o el hombre, la visión actual del problema debe ser reevaluada por los Organismos Internacionales, incluyendo el CDC y el ECDC. La primera pregunta natural es si acaso la existencia de este nueva variante creada en laboratorio aumenta el riesgo de su emergencia natural y del riesgo pandémico del nuevo virus A(H5N1). Los cambios en la secuencia de nucleótidos que confieren transmisibilidad, según declaran los autores serían pocos y equivalen a lo que podría haber ocurrido espontáneamente en la naturaleza, según eventualmente se esperaba. La disponibilidad de los textos completos de estos trabajos permitirá dimensionar los alcances del riesgo y se requerirán mayores estudios para definir las dosis mínimas infectantes, grado de transmisibilidad, mecanismos de transmisión, otras modificaciones del comportamiento asociados al nuevo genotipo, sensibilidad a antivirales, capacidad de nuevas mutaciones (ej. resistencia a fármacos), nuevos hospederos no aves, etc.). Finalmente de ser efectivo lo planteado, deberá evaluarse reinvertir recursos económicos en prevenir una nueva pandemia, métodos de diagnóstico, nueva vacuna para H(H5) en lugar de vacunas A(H7), A(H3N2)v, A(H9N2), etc. (45,46,47).

9. Referencias:

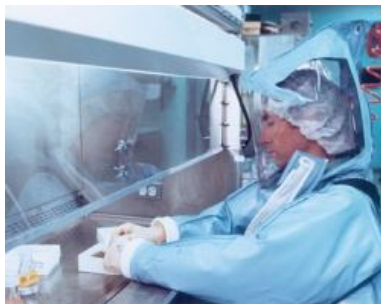
1. Parroncito E (1878). “Epizootia tifoide neigalliancei” Annali de Ila Academia d’agricoltora di Torino 21, 87-126.
2. The avian influenza H5N1 Treat. Current facts and future concerns about highly pathogenic avian Influenza H5N1. Science for a changing world. US Department of the Interior. August 2005.
3. Cecilia Perret, Jeannette Dabanch. Influenza aviar y riesgo de pandemia. Revista Chilena de Pediatría. 2008; 79(4): 358-363.
4. Guillermo Repetto. Influenza humana y aviaria: pasado presente y futuro. Revista Chilena de Pediatría. V.77 (1); 12-19.2006.

5. Organización Mundial de la Salud. Red Internacional de Autoridades en materia de inocuidad de los alimentos (INFOSAN). Nota de Información INFOSAN N° 7/2005. Brotes de gripe aviar por virus H5N1 hiperpatógenos en personas y aves de corral: efecto en cuanto a la inocuidad de los alimentos.
6. Kanta Subbarao, Alexander Klimov, Jacqueline katz, Helen Regnery, Wilina Lim, Henriettahall, Michael Pardue. Characterization of an Avian Influenza A(H5N1) virus isolated from a child with fatal respiratory illness. 1998. Science 16 January. Vol 279 N° 5349 pp 393-396.
7. Eric VClass, Albert Oesterhaus, Ruud van Beek, Jan C. Long, Guus Rimmeelzwann, Dennis Senne, Scott Krauss, Kennedy F. Shortridge, Robert Webster. Human Influenza AH5N1 related to highly pathogenic avian influenza virus. The Lancet. Vol 351, February 15, 1988.
8. Gripe aviar. Nota Descriptiva Abril 2011. World Health Organization (WHO).
9. Human Update on human cases of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection, 2010. Weekly epidemiological record. 22 Abril 2011 - 86 p 161-72.
10. Morman J. Viral characteristics of influenza. South Med. J. 2003;96758-61.
11. Zambon M. The pathogenesis of influenza in humans. Rev Med Virol. 2001;11:227-41.
12. Kumnuan Ungechusak, Prasert Auwarakul, Scott Dowell, Rungruen Kiphati, Wattane Auwanit. Probable person to person transmission of Avian Influenza A(H5N1). New England J. Med. 2005; 352:333-340.
13. Hua Wang, Zijian Feng, Yuelong Shu, Kongjie Yu, Lei Zhou, Zijian Feng, Libo Dong, Minghaio Zhou. Probable limited person to person transmission of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus in China. Tha Lancet, Vol 371. Issue 9622 p 1427-1432. April 2008.
14. Organización Mundial de la Salud. OMS. Gripe aviar. Nota descriptiva abril 2011.
15. Avian Influenza A (H5N1) infection in Humans. The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. New England Journal of Medicine, 2005, 353: 1374-1385.
16. WHO rapid advise guidelines on pharmacological management of humans infected with avian influenza A(H5N1) virus. World Health Organization, 2006.
17. Menno D, Tran Tan, Truong Huu, Vo Minsh Hien, Gavin J, Smith D, Nguyen Vinh, Bach Van Cam, Phan Tu Qui. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A(H5N1) infection. New England Journal of Med. 2005. 353; 25: 2666-72.
18. Monke J. Avian influenza: Multiple strains cause different effects worldwide. CRS Report for Congress. Washington DC. Congressional Research Service. Library of Congress. May 2004.
19. Yaseen ARABI, Charles Gomersall, Qanta Ahmed, Bruce Boyton, Ziad Memish. Critical care Medicine. 2007;35(5): 1937-1403.
20. Butler D. Thai dogs carry bird-flu virus, but will they spread it? Nature 2006; 439:773
21. World Health Organization. Influenza at the human.-animal interfase. Summary and assessment as 9 January 2012.
22. Approaches to controlling, preventing and eliminating highly pathogenic influenza in endemic countries. Rome. United Nations Food and Agriculture Organization, 2011.

23. Suarez,D, Senne D, Banks J. Recombination resulting in virulence shift in avian influenza outbreak, Chile. *Emerg. Infect Dis* 2004; 10(4): 693-9.
24. Vanessa Max, Héctor Escobar, José Herrera, Patricia Miranda, Julio Urzúa. Analisis de introducción en Chile del virus influenza aviar subtipo H5N1, a través de importación de aves vivas,, aves de un día y huevos fértiles. *Boletín Veterinario Oficial. SAG* sept. 2006.
25. FAO AIDE News. 2006. Avian Influenza Disease Emergency. Avian Influenza Technical Force-FAO.
26. Proyecto Nacional de vigilancia epidemiológica de enfermedades aviares exóticas de la lista A de la OIE y bronquitis infecciosa renal. SAG-APA. Mayo 2008.
27. Circular N° B51/2 del 18.01.2007. Ministerio de Salud.
28. Tai Wang, Michael Pericles, Peter Palace. Seroevidence for H5N1 influenza infection in humans. *Meta-Analysis. Science*, march 2012. Vol 335 N° 6075.p1463.
29. Organización Mundial de la Salud. Red Internacional de Autoridades en materia de inocuidad de los alimentos (INFOSAM). Nota de Información N°7/2005.
30. Mackenzie D. Editorial: Five mutations to make bird flu a lethal pandemic. *New Scientist*, 2011, Sept 26.
31. Fouchier R, García-Sastre A, Kawaoka Y, Barclay W. Pause on avian flu transmission research (letter). *Science* 20 january 2012.
32. ECDC Scientific Advance. Application of Virological risk assessment- US Department Health and Human Services (HHS) sponsor clinical trials of a vaccine targeted to a novel A(HN2)v influenza strain. 17 january 2012.
33. Baskin CR, Bielefeld-Ohmann H, Tumpey TM, Sevoirin PJ. Early and sustained innate immune response defines pathology and death in nonhuman primates infected by highly pathogenic influenza virus. *Proc. Nat. Acad. Scie US*. 2009;106:3455- 60.
34. O'Toole T, Inglesby T. Strategic priorities for US security. *Biosecur Bioterr*. 2009;7:25-8.
35. Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature*. 2006;440:435-6.
36. Jiasheng Song, Huapeng Feng, Jing Xu, Dongming Ahao, Jiazhong Shi, Yanbing Li. The PA protein directly contributes to the virulence of H5N1 Influenza viruses in domestic ducks. *Journal of Virology*. 2011, Vol 85 N°5, 2180-2188.
37. Palese P, Wang TT. H5N1 influenza viruses: facts, not fear. *Proc. Natl. Acad. Scie. USA* 2012. 109:2211- 2213.
38. Roos R.. Letters: Sunday dialogue:bird flu experiments. *New York Times*. 28 january 2012.
39. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 influenza: the mother of all pandemics. 2006. *Emerg Infect Dis*. 12:15-22.
40. Santhia K et al. Avian influenza A(H5N1) infections in Bali Province, Indonesia: a behavioral, virological and seroepidemiological study. *Influenza Other Respi. Viruses* 2009. 3:81-89.

41. Robert M et al.. Seroprevalence avian influenza A(h5N1) among poultry farmers in rural Indonesia, 2007. Southern Asian J. Trop. Med., Public Health. 2010, 41:1095-1103.
42. Lisa Murillo. Ferret-Transmissible Influenza A(H5N1) Virus: Let us error on the side of caution. Journal American Society for Microbiology, 6 march 2012. Vol 3 N°2.
43. World Health Organization. Technical consultation on H5N1 research issues-consensus points. 16-17 february 2012.
44. Ron Fouchier, sander Herfst, Albert DM, Osterhaus E. Restricted data on Influenza H5N1 virus transmission. Scienceexpress Org. 19 january 2012. P1.
45. European Centre for Disease Prevention and Control. Laboratory-created A(H5N1) viruses transmissibles between ferrets . 22 february 2012.
46. European Centre for Disease Prevention And Control. The public health risk from high pathogenic avian influenza viruses emerging in Europe with specific reference to influenza type A(H5N1). Stockholm: ECDC; 2006.
47. WHO. Global Public Health Influenza Research Agenda. WHO 2009.

Directora ISP: Dra. María Teresa Valenzuela Bravo



Departamento de Asuntos Científicos