

SITUACIÓN DE LA INFLUENZA POR A(H5N1) EN EL MUNDO Y SUS IMPLICACIONES PARA LA VIGILANCIA Y RESPUESTA EN CENTROAMÉRICA

Percy Minaya¹, Wilfrido Clará¹, Rafael Chacón² Jorge Jara², Carlos Marin¹ y Nivaldo Linares²

¹Programa de Influenza. Red Mundial de Programas de entrenamiento en Epidemiología e Intervenciones en Salud Pública (TEPHINET). Acuerdo Cooperativo CDC-TEPHINET

²Programa de Influenza. Centro de Estudios en Salud. Universidad del Valle de Guatemala (CES-UVG). Acuerdo Cooperativo CDC-UVG

Resumen

Objetivo: Contribuir a la comprensión de los aspectos clínicos, epidemiológicos y el potencial pandémico de la influenza aviar A(H5N1) altamente patógena y sus implicaciones para la vigilancia, preparación y respuesta ante dicho evento o similares en Centroamérica, Panamá y República Dominicana.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica sistematizada de la literatura disponible sobre la situación epidemiológica, los hallazgos clínicos y epidemiológicos mediante búsqueda en (1) los sitios de la red correspondientes a los organismos especializados que mantienen la vigilancia de influenza aviar A(H5N1) altamente patógena en humanos y en población animal; (2) reportes de actualización de instituciones especializadas en epidemiología, y (3) las bases de datos bibliográficas en las que se buscaron palabras claves relacionadas con los diferentes aspectos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio.

Resultados: Desde el primer aislamiento del virus de influenza aviar A(H5N1) altamente patógeno en China en 1996 y su re-emergencia y dispersión a través del sudeste asiático en el 2003, se han notificado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) 473 casos humanos procedentes de 15 países, con una letalidad del 59,6%. La enfermedad afecta principalmente a niños y adultos jóvenes. El cuadro clínico se caracteriza por una infección respiratoria de rápida progresión. Los hallazgos virológicos a nivel molecular muestran características que facilitarían la transmisión de humano a humano, aunque esta forma de transmisión sigue siendo muy ineficiente. Desde el 2005 el virus *Fujian-like* (clado 2, sub-clado 3) se ha convertido en el tipo dominante y se ha encontrado en aves de corral y silvestres en por lo menos 62 países. A la fecha en Europa y las Américas el virus no se ha establecido en las aves de corral ni tampoco se han evidenciado infecciones humanas.

Conclusiones: La influenza aviar A(H5N1) altamente patógena continua dispersándose a nivel mundial y el virus diversificándose genéticamente. Los sistemas de salud pública veterinarios y humanos requieren fortalecer sus sistemas de vigilancia y respuesta para la implementación oportuna de medidas de prevención y control de dicho virus y otros de similares características. Los gobiernos requieren evaluar las lecciones aprendidas en la respuesta a la pandemia de influenza A(H1N1) 2009 y realizar los ajustes necesarios a los planes de preparación y respuesta ante la amenaza potencial de una pandemia por influenza aviar A(H5N1) altamente patógena.

Palabras clave: virus de la influenza, pandemia, vigilancia, Centro América, República Dominicana.

Abstract

Objective: To contribute to the comprehension of the clinical and epidemiologic features and the pandemic potential of the highly pathogenic strain of Avian Influenza A(H5N1) and its implications on surveillance, preparedness and response in Central America, Panama and Dominican Republic from this or similar events.

Methods: A structured bibliographic review was conducted to obtain information about the epidemiology, clinical features and current epidemiological status of the Avian Influenza. The information gathered from the literature available was obtained from three different sources of information: 1st. - Web sites of specialized institutions that conduct surveillance on highly pathogenic Avian Flu A(H5N1) in human populations and in animals; 2nd. - Updated reports issued by institutions specialized in epidemiology, and 3rd. - Searches in bibliographic databases using key words related to the different aspects of clinic, epidemiologic, and laboratory features of the virus.

Results: The highly pathogenic Avian Flu virus A(H5N1) was first isolated in China in 1996. It re emerged in 2003 and spread throughout Southeast Asia, the World Health Organization has reported 473 human cases in 15 countries, with a mortality rate of 59.6%. The illness affects mainly, children and young adults. The clinical symptoms are those from a respiratory infection which worsen very fast. Molecular studies on Avian flu virus A(H5N1) revealed that the characteristics that facilitate the transmission of the virus from human to human are present; even though this way of transmission is still inefficient. Since 2005 the *Fujian-like virus* (clado 2, sub-clado 3) has become the dominant type and has been reported in poultry and wild birds in at least 62 countries. In Europe and in the Americas the virus has not infected poultry or human population.

Conclusions: Avian Flu A(H5N1) is a highly pathogenic and genetically diverse strain that continues to spread worldwide. Both veterinary and human public health systems need to strengthen their surveillance and outbreak response system for virus contention. The governments need to evaluate the lessons learned during response to the Influenza Pandemic A(H1N1) 2009 and make changes on the preparedness and response plans that make them more effective to respond to a pandemic caused by the highly pathogenic Avian Flu A(H5N1) virus.

Key words: influenza virus, influenza pandemic, surveillance, Central America, Dominican Republic.

INTRODUCCIÓN

La importancia y establecimiento como prioridad de salud pública de una condición o enfermedad, se ha basado desde hace mucho en la percepción y más recientemente en la evaluación de la carga de la enfermedad y el impacto social y económico que ellas causan en los sistemas de salud y en la sociedad¹. Aunque muchas condiciones infecciosas y no infecciosas tienen un peso importante sobre la salud de individuos y poblaciones, el sentido de urgencia que se otorga a las epidemias y en un plano global a las pandemias son debidas a su gran velocidad de dispersión, la magnitud y severidad de la morbilidad, y el exceso de mortalidad que ocasionan en un corto lapso de tiempo en el que además pueden provocar el colapso de los sistemas de salud, causar trastornos en el entorno social y ocasionar grandes pérdidas a las economías domésticas y nacionales². El recuento histórico^{3,4} muestra que entre las pandemias más devastadoras ocurridas en tiempos modernos se encuentran las de influenza, en particular la ocurrida en 1918^{5,6,7} y que se estima causó entre 50 a 100 millones de muertes en todo el planeta⁸.

Dadas sus características biológicas, epidemiológicas y antecedentes históricos^{9,10,11} la identificación

de una cepa emergente altamente patógena del virus de influenza aviar A(H5N1) con baja transmisibilidad, pero con capacidad para transmitirse directamente de las aves a los humanos, puede causar una elevada letalidad entre los afectados¹², y dada su persistencia y rápida expansión territorial^{13,14} evidenciaron la inminencia de una nueva pandemia por influenza que se cernía sobre el mundo¹⁵ y cuyo riesgo tempranamente advertido^{16,17} aún persiste.

En este escenario, el 23 de abril del 2009 el mundo fue sorprendido con el reporte en México de una epidemia de neumonía de alta transmisibilidad y grandes proporciones^{18,19} causada por una nueva cepa de influenza H1N1^{20,21,22} la cual habría iniciado su actividad epidémica en marzo^{23,24}. Después de siete semanas de evolución, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la fase 6 de alerta pandémica²⁵, a la vez que 76 países se encontraban afectados²⁶.

La atención del mundo se centra actualmente en la evolución de la pandemia por influenza A(H1N1) 2009, cuyo comportamiento durante su primera ola fue de una severidad relativamente moderada²⁷, y que en corto tiempo se diversificó en al menos 7 distintos linajes virales²⁸.

En este contexto, la influenza aviar A(H5N1) altamente patógena, continúa siendo un motivo de preocupación no sólo como una amenaza en sí misma²⁹, sino por la posibilidad de su combinación con la influenza A(H1N1) 2009³⁰, que sumarian a su alta patogenicidad una elevada capacidad de transmisión de humano a humano, constituyendo un enorme desafío para la seguridad sanitaria mundial.

El conocimiento actualizado de su comportamiento y dispersión es imprescindible para que los servicios de Salud Pública, humana y animal de todo el mundo, incluido la región de Centroamérica, enfoquen y refuercen sus estrategias de preparación, vigilancia, diagnóstico, alerta y respuesta rápida frente a casos y brotes de enfermedad tipo influenza.

Con el objetivo de contribuir a la comprensión de los aspectos epidemiológicos, clínicos, y moleculares del virus de la influenza aviar A(H5N1) altamente patógena y sus implicaciones para los sistemas de salud pública de los países, este trabajo resume los aspectos más sobresalientes del conocimiento del virus, su evolución y las estrategias de prevención y control.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica que comprendió tres fases, la primera se realizó utilizando como fuente de información los sitios en la red mundial de la Internet, específicamente en aquellos de organismos especializados que mantienen la vigilancia de los casos humanos y en población animal tales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), Office International des Epizooties/Organización Mundial de la Salud Animal (OIE) y la Food and Agriculture Organization (FAO). La segunda fuente incluyó una revisión de los reportes de actualización producidos por las instituciones especializadas en el tema tales como los U.S.A. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y el European Centre for Disease Prevention and Control (E-CDC). La tercera fuente de datos se obtuvo a través de la aplicación de un patrón sistemático de búsqueda de palabras clave relacionadas en las bases de datos bibliográficas con acceso electrónico (PubMed) facilitó la consulta sobre los diferentes aspectos de la epidemiología de la enfermedad, sus características clínicas y los aspectos de laboratorio para el diagnóstico de la influenza aviar A(H5N1).

Características biológicas del virus de influenza

Los virus de influenza son virus ARN que pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* y se clasifican en tres tipos diferentes A, B y C. Los tipos B y C sólo están presentes en los humanos y el tipo A, cuyo reservorio son las aves silvestres, causa enfermedad en una variedad de especies animales incluyendo a los

humanos. Los virus de influenza tienen dos proteínas estructurales en su envoltura: la hemaglutinina (HA) y la neuroaminidasa (N), existiendo 16 subtipos de hemaglutinina (H1 a H16) y 9 subtipos de neuroaminidasa (N1 a N9). En el hombre sólo existen 3 subtipos de hemaglutininas (H1, H2, H3) y dos subtipos de neuroaminidasas (N1, N2). Estas proteínas son muy importantes en la patogenia y variación del virus³¹.

La capacidad que tiene el virus A de la influenza para cambiar su estructura se debe a dos factores importantes, la fragmentación de su genoma en 8 segmentos lo que favorece el intercambio genético entre ellos y las fallas en la polimerasa del RNA que genera numerosos errores en la transcripción, lo que se traducen en cambios de aminoácidos en las proteínas que se sintetizan. Las variaciones pueden ser de dos tipos:

- Pequeños cambios en sus proteínas estructurales (H y N) sin constituir un nuevo subtipo (deriva antigénica), que generan una evasión parcial de la respuesta inmune y son los responsables de los brotes anuales de influenza y
- Cambios mayores que generarán un reordenamiento del genoma viral a partir del intercambio del material genético entre dos virus de influenza A de distintas especies cuando co-infectan a un mismo individuo, apareciendo un nuevo subtipo (intercambio antigénico) para el que no hay inmunidad previa y que es el responsable de las pandemias.

La especificidad por especie del virus de influenza A está determinada por receptores presentes en la superficie de las células epiteliales de la mucosa respiratoria que contienen ácido siálico con enlaces específicos que permiten la unión de la hemaglutinina. El enlace en los humanos es predominantemente del tipo α 2,6 a galactosa y en las aves del tipo α 2,3 a galactosa; esta especificidad para diferentes receptores es una de las explicaciones para las barreras inter especies entre los virus de influenza aviar y humanos³², la excepción son los cerdos que tienen receptores para el virus de la influenza aviar, la humana y la porcina, lo que permite su potencial co-infección con virus de distintas especies y facilita la generación de nuevos subtipos³³.

La adaptación viral a nuevos huéspedes es un proceso complejo, que involucra la unión a nuevos receptores en la superficie de las células³⁴, cambios en el tropismo celular, la respuesta inmune innata y los mecanismos de transmisión³⁵. Este fenómeno ya ocurrió cuando, en 1918 el virus influenza A(H1N1) traspasó todas esas barreras para emerger de una fuente aviar simultáneamente en el cerdo y en los humanos³⁶.

Virus de influenza aviar altamente patógenos

Las aves acuáticas representan el mayor reservorio para este virus y juegan un papel preponderante en la cadena de transmisión de éste, con diseminación a otras aves y animales acuáticos. En las aves silvestres el virus de la influenza A suele producir una infección leve o asintomática y sólo ocasionalmente produce enfermedad con alta mortalidad, dado que los virus han alcanzado un estado evolutivo estable y por lo general no causan trastornos clínicos en ellas³⁷. Según su virulencia los virus de influenza aviar se clasifican como de baja patogenicidad y de alta patogenicidad, estos últimos causan enfermedad severa o muerte entre las aves domésticas^{38,39}. La mayoría de los subtipos de alta patogenicidad han sido H5 y H7.

Génesis del virus de influenza aviar A(H5N1)

El virus de influenza aviar A(H5N1) es actualmente endémico en las aves en Asia⁴⁰, fue detectado por primera vez en gansos enfermos en la provincia de Guangdong, China⁴¹, designándose como Goose/Guangdong/1/96 o Gs/Gd/1/96 en la nomenclatura antigua y correspondiente al actual clado 0 en la nueva nomenclatura. Su origen no se conoce pero se presume procede de un virus precursor de baja patogenicidad de circulación en aves acuáticas silvestres⁴².

La caracterización genética de los segmentos de genes de los virus de influenza circulantes en el sur de China indican que el virus de influenza aviar A(H5N1) fue generado por redistribución de virus circulantes en China (H1N1 – 55 Nanchang) y Japón (H5N3 - 51 Hokkaido)⁴³. La hemaglutinina (HA) H5 del virus de Hong Kong fue derivada del Gs/Gd/1/96 (actual clado 0) con el que tiene un 99% de homología de la secuencia de nucleótidos de la HA⁴¹, probablemente virus H6N1 contribuyeron con la neuraminidasa 1 (N1)⁴⁴, y virus de influenza H9N2 fueron donantes de material genético interno⁴⁵.

Diversificación y nomenclatura del virus de influenza aviar A(H5N1)

La continua circulación del virus de influenza aviar A (H5N1) entre aves de corral y aves silvestres en Asia, Oriente Medio, Europa y África ha llevado a una progresiva evolución y a un constante aumento de cepas. En la medida que la influenza aviar A(H5N1) sigue propagándose e infectando a distintos animales y seres humanos, continua diversificándose y una amplia variedad de nombres se utilizan para referirse a los linajes

emergentes⁴⁶, por ello se propuso un sistema estándar basado en las relaciones filogenéticas entre las hemaglutininas⁴⁷. Este sistema se funda en el hecho que en las distintas cepas la mayoría de los genes del virus de influenza aviar A(H5N1) han sido sustituidos por redistribución genética obteniéndose muchos genotipos diferentes, pero la hemaglutinina H5 identificada en 1996 se ha mantenido presente en todos los aislamientos. Este sistema de nomenclatura ha identificado 10 diferentes agrupaciones del virus basados fundamentalmente en la caracterización filogenética y homología de secuencia del gen de hemaglutinina (HA) denominados clados⁴⁸.

Como los virus dentro de estos clados seguirán evolucionando, se puede esperar que nuevos clados de H5N1 (definidos por los mismos criterios específicos) emerjan periódicamente dentro de los clados establecidos. Estos nuevos clados son definidos como clados de segundo, o tercer orden y así sucesivamente, se les asigna un orden numérico el cual los vincula a sus clados originales⁴⁸. Este sistema de numeración jerárquico lógico elimina las denominaciones de lugar (por ejemplo, la anteriormente denominada «Fujian-like» se convirtió en el clado de tercer orden 2.3.4, mientras que el «linaje de Qinghai» se convirtió en el clado de segundo orden 2,2^{49,50} (Cuadro 1: WHO. Evolución de los clados de la influenza A (H5N1). 2009).

Por otro lado, investigaciones realizadas comparando el virus influenza A(H1N1) de la pandemia de 1918 y el actual virus de la influenza aviar A(H5N1), han identificado una serie de puntos en común entre ambos. Se ha concluido que es sobre todo la polimerasa de los genes de hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA) la que causa la extrema virulencia, y que las secuencias de proteínas de la polimerasa (PA, PB1 y PB2) del virus de 1918 se diferencian por sólo 10 aminoácidos del virus de la influenza aviar A (H5N1)⁵¹. En la actualidad ya han sido identificadas formas humanas de 7 de los 10 aminoácidos en los virus circulantes y es probable que las otras mutaciones también puedan emerger y hacer que el virus de influenza aviar A(H5N1) pueda ser más eficiente para la transmisión del virus de humano a humano. Estudios recientes sobre el virus de la pandemia de 1918 han demostrado que inicialmente fue un virus aviar con cambios similares a los descritos para el actual virus de influenza aviar A(H5N1)⁵².

Sobrevivencia en el ambiente

Los virus de influenza aviar pueden sobrevivir en el ambiente por periodos extendidos cuando las condiciones son favorables. Estudios en varios subtipos de virus de influenza aviar en condiciones de laboratorio han mostrado que pueden persistir en agua destilada por 207 días a 17°C y 102 días a 28°C⁵³, mientras que los virus de influenza humana A y B mostraron que pueden permanecer infecciosos entre 24 a 48 horas en superficies ambientales no porosas y menos de 8 a 12 horas en superficies porosas como ropa o papel⁵⁴.

Estudios de laboratorio de la infección con virus de influenza aviar A (H5N1) en patos domésticos mostraron que estos eliminan el virus por 17 días o más, y que su estabilidad en el medio ambiente indica que los virus de influenza aviar A(H5N1) se han vuelto progresivamente más estables sobreviviendo a 37°C durante 6 días (en contraste con 2 días de los virus aislados durante los brotes de 1997)⁵⁵.

Los virus pueden ser inactivados a temperaturas de 56°C en aproximadamente 3 horas o a temperaturas de 60°C en 30 minutos, también en presencia de condiciones ácidas, agentes oxidantes como solventes lipídicos, β -propiolactona y exposición a desinfectantes como formalina y compuestos iodínicos⁵⁶.

Epizootias, brotes en humanos, dispersión y comportamiento de Influenza aviar A (H5N1)

Epizootias aviarias por Influenza A(H5N1)

Los virus de influenza aviar A(H5N1) se han establecido como endémicos en algunas partes de Asia, África y el Oriente Medio causando brotes en aves de corral y silvestres, y produciendo numerosos genotipos⁵⁷. Un brote de influenza aviar A(H5N1) se inició en Asia en el otoño de 2003⁵⁸ y se propagó entre las aves silvestres y granjas de aves domésticas a una tasa sin precedentes históricos. El brote disminuyó en la primavera de 2004, pero re-emergió en el verano en varios países de Asia (entre ellos Camboya, China, Laos, Tailandia y Vietnam), donde está en curso actualmente⁵⁹.

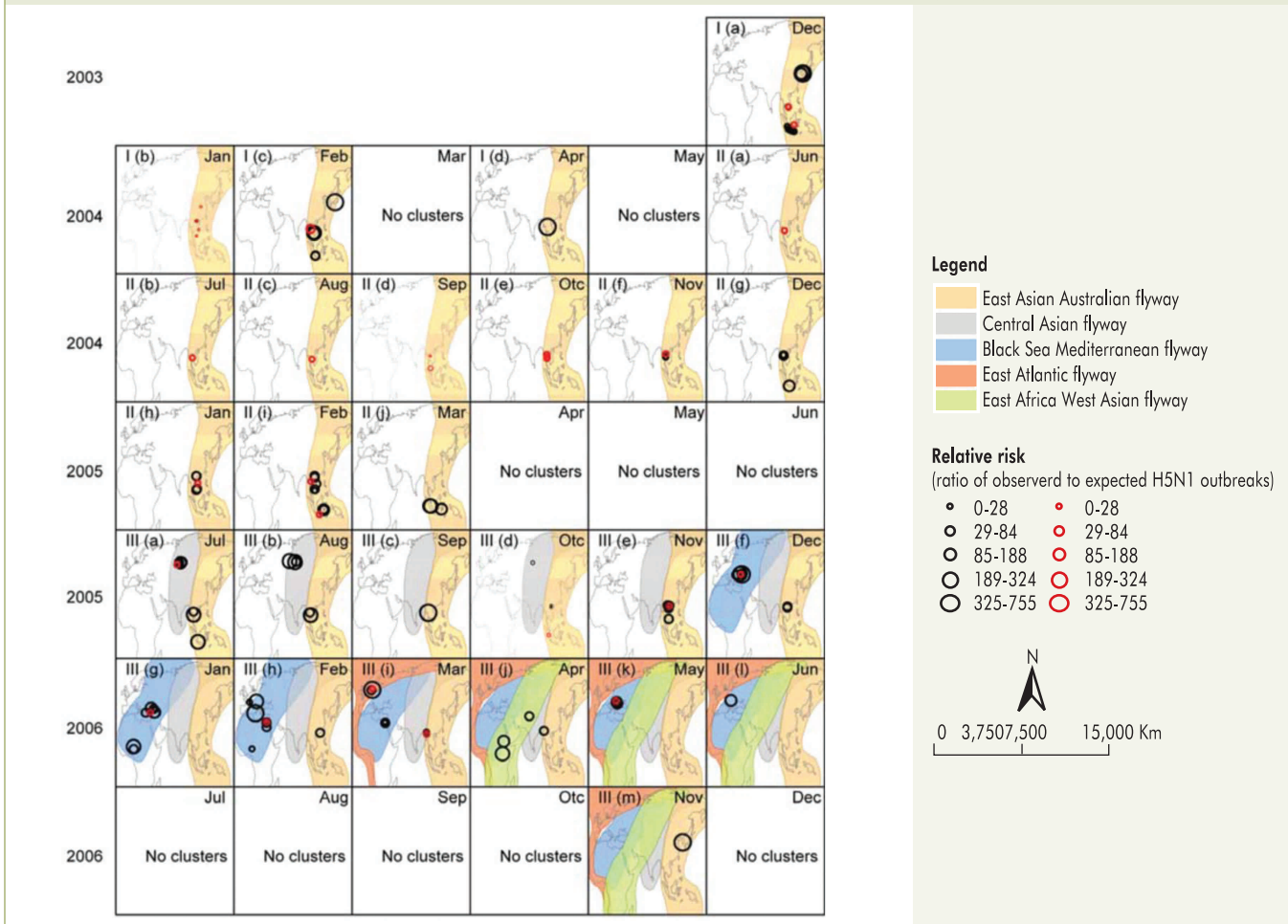
En el verano de 2005, el virus de la influenza aviar A(H5N1) se propagó geográficamente más allá de Asia; una evaluación geoespacial de los brotes en aves muestra tres fases de dispersión: en la fase I (Semana epidemiológica SE 50 2003 a SE 15 2004) y II (SE 21 2004 a SE 16 2005) sólo la ruta migratoria de Asia oriental - Australia se vio afectada, mientras que en la fase III (SE 23 2005 a SE 51 2006), el H5N1 se dispersó en otras cuatro rutas migratorias de Asia Central, del Mar Negro - Mediterráneo, del Atlántico occidental y del África del Este - Eurasia, (Gráfico 1: Dinámica

mensual de conglomerados espacio-temporales en cada fase de dispersión de la epizootia H5N1 2003-2006) mostrando que la propagación se asoció con los patrones de migración de las aves silvestres¹⁴. Además, se han identificado factores antropogénicos involucrados en la dispersión del H5N1, como el aumento de los cultivos de arroz, la abundante crianza de patos domésticos, la cercanía a zonas densamente pobladas y los patrones de comercio^{60,61}.

Desde el 2003, 62 países o territorios han experimentado brotes de H5N1 en aves, en 50 de ellos los brotes fueron en aves de crianza doméstica (Gráfico 2: FAO. Brotes aviarios de H5N1 reportados por continentes según meses. 2003-2009). Desde el 2003 a octubre de 2009, entre los países con mayor reporte de brotes aviarios se encuentran Vietnam (2,544 brotes), Tailandia (1,441), Egipto (1,084), Bangladesh (324), Indonesia (261), Turquía (219), Rumania (163) y Rusia (149). En África, actualmente todas las notificaciones de brotes proceden de Egipto, que reporta continuamente desde febrero de 2006 en sus 29 gobernaciones. En el sudeste asiático y Asia central, Bangladesh reporta brotes continuos desde el 2007 en aproximadamente el 75% de sus distritos, y en Indonesia desde el 2006, el 95% de sus provincias informan la ocurrencia de brotes. Los brotes se producen principalmente en granjas comerciales y en las aves de corral en hogares⁶².

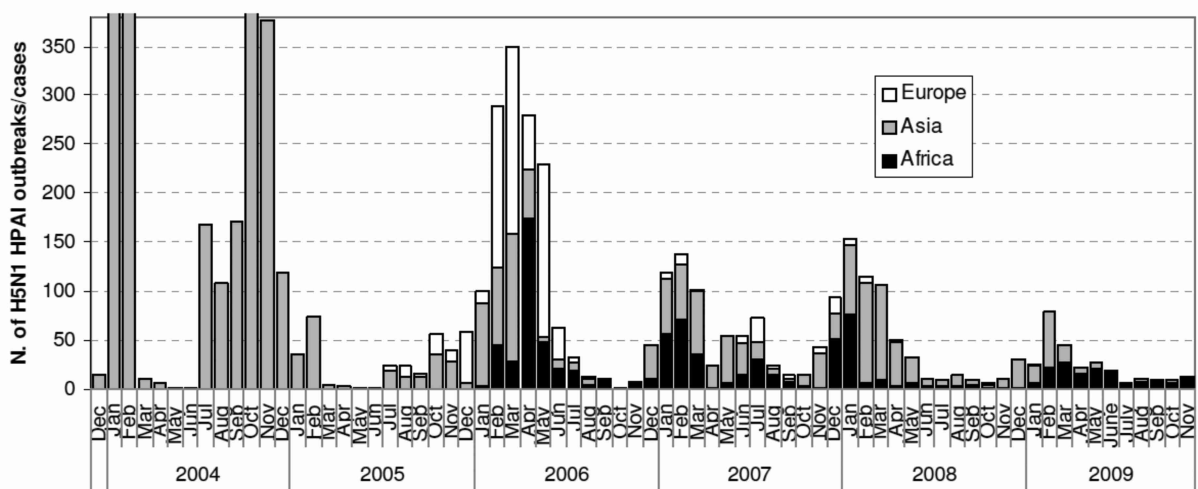
Gráfico 1:

Dinámica mensual de conglomerados espacio-temporales en cada fase de dispersión de la epizootias de influenza aviar A (H5N1) altamente patógena. 2003-2006.



Fuente: Si Y. 2009; Ref. 14

Gráfico 2: Número de brotes de influenza aviar A(H5N1) altamente patógena reportados por continentes según meses. Diciembre 2003– Noviembre 2009.



Los datos de Indonesia no están incluidos, porque la definición de unidad epidemiológica de los datos fue modificada de nivel de los hogares a nivel de comunidad en mayo de 2008 y no es comparable.

Los datos con escala superior a 380 brotes por mes han sido truncados para no distorsionar la gráfica (enero 2004: 1.311, febrero 2004: 1.175 y octubre 2004: 741)

Fuente: FAO. Emergency Prevention System – EMPRES, Global Overview N° 17, November 2010.

Brotos de influenza aviar A(H5N1) en humanos

El primer episodio documentado que los virus de influenza aviar infectaron en gran escala a los humanos directamente desde las especies aviarias, ocurrió en Hong Kong en 1997⁶³, resultando en 18 casos y 6 muertes. El brote fue controlado después del sacrificio de 1.5 millones de pollos en los mercados y granjas de Hong Kong⁶⁴; sin embargo, el virus de la influenza aviar A(H5N1) reapareció nuevamente en el 2002 en las aves de corral aunque sin ocasionar infecciones humanas⁶⁵.

En diciembre de 2003, una epizootia de H5N1 ocurrió en aves de corral en Corea del Sur y poco después en Vietnam, Japón, Tailandia, Laos, Camboya, China, Indonesia y en Malasia se presentaron las epizootias por H5N1 de mayor magnitud documentadas en la historia⁶⁶. La transmisión directa a los humanos ocurrió en 3 olas afectando a Vietnam, Tailandia, Camboya, Indonesia y China⁶⁷.

Para el período de enero de 2003 al 8 de febrero de 2010, el acumulado de casos de influenza aviar A(H5N1) reportados a la OMS fue de 473 (Gráfico 3: WHO, Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1). 2010). Los países con el mayor número de casos fueron Indonesia 34% (161), Vietnam 23.6% (112) y Egipto 20% (96) (Gráfico 4: WHO, Confirmed cases of H5N1 in humans by contry and month. 2003-2010)⁶⁸, y la tasa de letalidad fue de 59.6% (282 fallecidos). El mayor número de casos en el periodo se registraron en el 2006, con 115 casos y una tasa de letalidad de 68.7%, siendo el 48% de los casos de ese año de Indonesia⁶⁹. Se ha descrito que la mediana de edad de los pacientes fue aproximadamente 18 años y la mayor proporción de casos se ha registrado en personas entre los 10 y 39 años de edad, independientemente de su sexo.

En el 2009 se registraron 72 casos y una letalidad de 44,4% (32), concentrándose el mayor número de casos en Egipto (54%) que viene reportando casos de manera continua durante los últimos 4 años. Los reportes de Egipto muestran una inusual incidencia de casos y letalidad por edad y sexo específicas (niños y mujeres), que se ha atribuido parcialmente

a la existencia de casos asintomáticos o atípicos y fallecimientos no detectados en los otros grupos de edad⁷⁰; aún no está claro el rol que jugaría la existencia de inmunidad preexistente, las diferencias en la exposición u otros factores que podrían contribuir a la aparentemente menor frecuencia de la infección y letalidad de la enfermedad entre los adultos mayores.

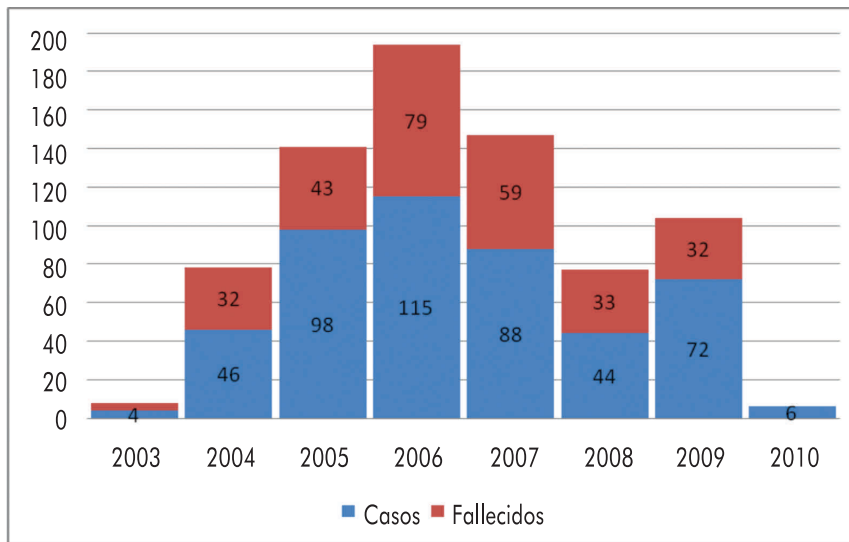
Aunque el virus no ha demostrado aun tener la capacidad para una transmisión eficiente y sostenida de persona a persona, se han documentado algunos conglomerados de casos familiares en Egipto, China, Tailandia, Vietnam, Indonesia y Pakistán^{71,72,73} los que podrían sugerir cambios epidemiológicos en esta capacidad.

En una reciente publicación de la OMS⁷⁴ que analiza los casos que se presentaron asociados a conglomerados se muestra que entre el 2003 y el 2009, se confirmaron 443 casos humanos de infección por el virus de influenza A(H5N1) altamente patógena fueron notificados a la OMS, de ellos 138 casos (29%) se identificaron como parte de 54 conglomerados, los restantes fueron considerados casos esporádicos. El tamaño promedio de los conglomerados fue de 2.5 personas (mediana 2, rango 2 a 8).

La edad media de los casos en los conglomerados fue de 19 años, mediana 15 años (4 meses-81 años) en comparación con 22 años para los casos esporádicos (mediana 20 años, 1-75 años). El 53% (72/137) de los casos en los conglomerados eran mujeres, en contraste con el 51% (173/336) entre los casos esporádicos. La diferencia en la fecha de inicio entre el caso índice y los otros casos dentro del conglomerado varió de 0 días (en los casos en que la fecha de inicio fue la misma para ambos casos en un conglomerado) hasta 23 días (media 6.7 días; mediana 6 días).

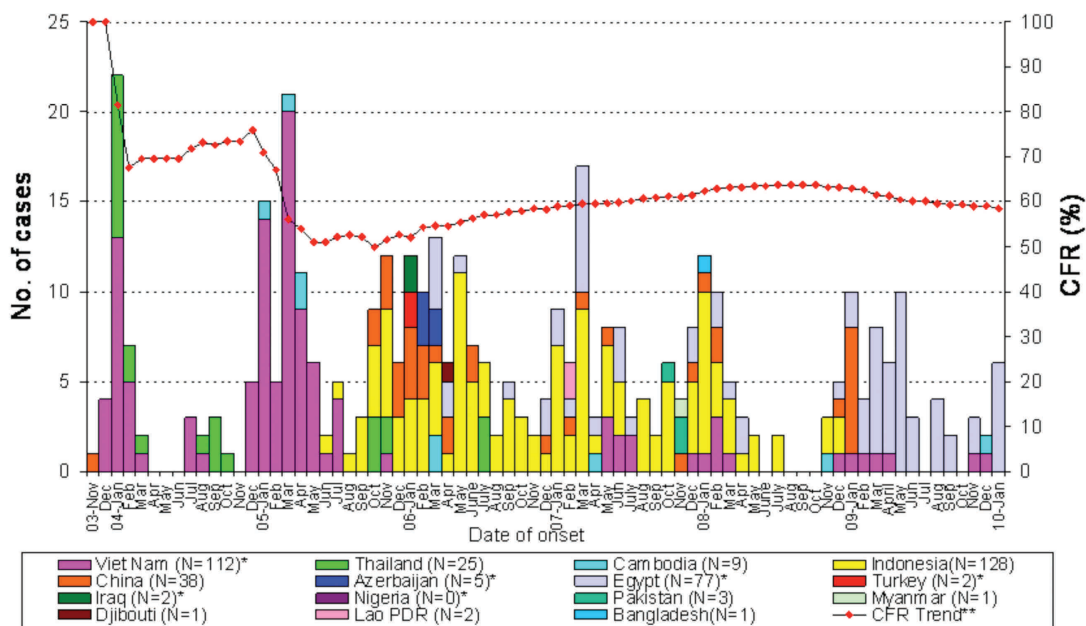
En los 54 conglomerados reportados, se identificaron 48 casos primarios y 68 secundarios, en 54/55 (98%) se documentó exposición a una persona enferma antes del inicio de síntomas, en 46% la exposición fue directa y en el 54% indirecta. En todos los casos se registró exposición a aves. En 92.5% (50/54) de los conglomerados los casos eran miembros consanguíneos (Tabla 1: WHO. Características de los casos humanos registrados en conglomerados y esporádicos de influenza aviar A(H5N1), según país 2003-2009).

Gráfico 3: Casos y fallecidos causados por influenza A (H5N1) a nivel mundial. Enero 2003 – Febrero 2010.



Fuente: World Health Organization. 2010; Ref.68

Gráfico 4: Casos por influenza A (H5N1) según países y mes de inicio. Enero 2003 – Febrero 2010.



Fuente: World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific. Ref. 67.

Se ha hallado evidencia adicional en trabajadores de salud expuestos a pacientes con A(H5N1) en comparación con los no expuestos. En los primeros, se ha demostrado una alta prevalencia de anticuerpos contra el virus de influenza A(H5N1), sustentando la evidencia epidemiológica que el virus se transmitió de los pacientes a los trabajadores de la salud, quienes luego desarrollaron una infección asintomática⁷⁵.

Por otro lado, si bien se sabe que la frecuencia de infecciones humanas por influenza A(H5N1) asintomáticas o clínicamente leves es escasa, se han

demostrado infecciones asintomáticas en China, Vietnam, Japón, Tailandia y Corea⁷⁶, entre habitantes de las aldeas en cuyos hogares tienen aves de corral y entre trabajadores de los mercados de aves de corral⁷⁷. A pesar de una amplia exposición a aves de corral infectadas con el virus de la influenza aviar A (H5N1), la enfermedad en humanos sigue siendo muy rara²⁴. Se ha observado un incremento de los casos en los humanos durante los meses más fríos en asociación con el incremento de brotes entre aves de corral⁷⁸.

Tabla 1.

Características de los casos humanos registrados en conglomerados y esporádicos de influenza aviar A (H5N1), según país 2003 - 2009.

Tipo de caso	País											
	Azerbaiyán	Camboya	China	Egipto	Indonesia	Irak	Nigeria	Pakistan	Tailandia	Turquía	Viet Nam	Total
% Conglomerado vs. Esporádica	100	22	25	8	34	100	100	100	26	54	27	31
Conglomerado												
No. De conglomerado	2	1	5	3	21	2	1	1	3	3	12	54
No. De casos	9	2	11	7	54	4	2	4	7	7	31	138
Promedio de casos (categoría)	4.5 (2,7)	2.0 (NA)	2.2 (2,3)	2.3 (2,3)	2.6 (2,8)	2.0 (NA)	2.0 (NA)	4.0 (NA)	2.3 (2,3)	2.3 (2,3)	2.6 (2,5)	2.6 (2,8)
% casos femeninos	67	50	45	71	49	25	100	0	57	67	58	53
Promedio (Años)	17 (17)	20 (20)	14 (9)	13 (6)	17 (16)	16 (11)	34 (34)	ND	23 (26)	10 (12)	25 (21)	19 (15)
Edad <20 años (%)	7 (78)	1 (50)	6 (75)	5 (71)	33 (66)	3 (75)	0 (0)	ND	3 (43)	7 (100)	15 (48)	80 (63)
Mortalidad	6	2	6	3	39	3	2	2	5	4	17	89
Tasa de letalidad	67	100	55	43	72	75	100	50	71	57	55	64
Casos esporádicos												
No. De casos	0	7	33	78	106	0	0	0	20	6	87	342*
% casos femeninos	NA	57	58	60	52	NA	NA	NA	35	33	45	51
Promedio (Años)	NA	15 (13)	28 (27)	14 (10)	22 (22)	NA	NA	NA	22 (16)	5 (4)	25 (23)	22 (20)
Edad <20 años (%)	NA	5 (71)	8 (24)	33 (73)	43 (44)	NA	NA	NA	12 (60)	5 (100)	35 (42)	144 (49)
Mortalidad	NA	6	24	24	95	NA	NA	NA	14	0	46	209
Tasa de letalidad	NA	86	73	31	90	NA	NA	NA	70	0	53	62
NA No aplica ND No datos												

Fuente: World Health Organization. WER 2010; Ref.73

Casos de influenza aviar A(H5N1) en otras especies animales

La influenza A(H5N1) ha sido detectada en otras especies animales⁷⁹, incluyendo animales domésticos como gatos y perros⁸⁰ y carnívoros mayores⁸¹, aunque ninguno ha sido implicado en la transmisión hacia los humanos. Las investigaciones realizadas en gatos experimentalmente infectados con el virus de la influenza A(H5N1) demostraron que ellos excretaron el virus por vía respiratoria y por el tracto digestivo, sugiriendo que en adición la vía digestiva, podría tener un rol en la dispersión entre mamíferos⁸².

En países donde el virus de influenza aviar A(H5N1) es endémico también fue detectado en cerdos (China 2001 y 2003, Viet Nam 2004 e Indonesia 2005)⁸³ incrementando el riesgo de aparición de nuevas variantes de cepas mejor adaptadas y con más capacidades de transmisión; en la medida en que los cerdos pueden actuar como un vehículo para la recombinación y redistribución genética de los virus de influenza.

Dispersión y características genéticas de los virus circulantes

Desde 1997 cuando en Hong Kong se descubrió la capacidad de la influenza aviar A(H5N1) para causar transmisión entre los seres humanos, los investigadores han vigilado el movimiento del virus de una región a otra y se ha documentado su creciente circulación, evolución y capacidades de adaptación a diferentes especies. La vigilancia actual incluye la caracterización a nivel molecular de las crecientes variaciones genéticas del virus^{84,85,86}.

El clado 2.2 ha sido aislado en un mayor número de localizaciones geográficas (3 continentes), esta propagación en grandes distancias probablemente refleje el movimiento del virus como resultado del comercio de aves o la migración de aves silvestres.

Las recientes infecciones humanas por el clado 1 se limitan a Camboya, Tailandia y Vietnam. Los virus del clado 2.1 han continuado circulando en aves de corral y causando infecciones humanas en Indonesia; mientras que los virus del clado 2.2 tienen una distribución más diversa con brotes en aves en más de 60 países en África, Asia y Europa, e infecciones humanas en Azerbaiyán, Bangladesh, China, Djibouti, Egipto, Iraq, Nigeria, Pakistán y Turquía. Los virus del clado 2.3.4 han sido responsables de infecciones humanas en China, la República Democrática Popular de Laos, Myanmar y Vietnam. Desde septiembre de 2008, las infecciones humanas han sido causadas por clado 2.3.2 (China), 2.3.4 (China y Viet Nam), clado 1 (Camboya), clado 2.2 (Egipto) y clado 2.2 (Indonesia)⁸⁷ (Tabla 2: Distribución de los clados según localización geográfica, fuente y año de aislamiento).

Epidemiología de la infección humana por influenza A(H5N1).

Vía de transmisión y factores de riesgo

La transmisión del virus influenza A(H5N1) entre seres humanos puede teóricamente ocurrir por alguna de las siguientes vías: gotitas, contacto y aerosoles. La transmisión mediante gotitas es la forma de propagación más rápida del virus influenza; por su densidad y tamaño, las gotitas no permanecen suspendidas en el aire. En la transmisión participan también las secreciones respiratorias de pacientes que contaminan las manos o pañuelos de personas susceptibles y transfieren este inóculo a sus respectivas mucosas respiratorias⁸⁸. La participación de aerosoles se ha documentado en una fracción de los brotes de influenza, especialmente en espacios cerrados⁸⁹.

En los humanos el virus influenza aviar A(H5N1) no tiene la total capacidad de adsorción, ni replicación viral *in situ* en la mucosa nasal, paranasal, faríngea, traqueal o bronquial, porque las células epiteliales tienen en estos

Tabla 2.

Distribución de los clade según localización geográfica, fuente y año de aislamiento.

Clade	Año	Localización Geográfica	Fuente de aislamiento	Descripción y nombre de la cepa
0	1996–2002	CHINA, Hong Kong	Aviar/humana	Progenitor temprano de H5N1; HK/CHINA 1997 Brote de influenza Aviar Gs/Guangdong/1/96
3	2000–2001	CHINA, Hong Kong, Vietnam	Aviar	Ck/Hong Kong/YU562/2001
4	2002/2003	CHINA, Hong Kong	Aviar	Gs/Guiyang/337/2006
	2005/2006	Guiyang, CHINA	Aviar	Descrito como Guiyang 1
5	2000–2003	CHINA, Vietnam	Aviar	Gs/Guangxi/914/2004
	2004	Guangxi, CHINA	Aviar	
6	2002/2004	CHINA	Aviar	Ck/Hunan/01/2004
7	2002/2004	CHINA	Aviar/humana	Caso Humano de Beijing en 2003
	2005/2006	Yunnan, Hubei, y Shanxi, CHINA	Aviar	Descrito como Yunnan 2 Ck/Shanxi/2/2006
8	2001–2004	Hong Kong, CHINA	Aviar	Ck/Hong Kong/YU777/2002
9	2003–2005	CHINA	Aviar	Dk/Guangxi/2775/2005
1	2002/2003	Hong Kong, CHINA	Aviar/humana	Descrito como Guangdong
		Vietnam, Cambodia, Thailly, Laos, Malaysia	Aviar/humana	Spread of H5N1 to southeast Asia; Descrito como Vietnam/Thailly/Malaysia Vietnam/1203/2004
2.1.1	2003–2005	Indonesia Oriental	Aviar	Descrito como Indonesia Ck/Indonesia/BL/2003
2.1.2	2005–2006	Indonesia	Aviar/humana	Primariamente Aviar con cluster humano; Descrito como Indonesia Indonesia/538H/2006
2.1.3	2004–2007	Indonesia Oriental y Occidental	Aviar/humana	Descrito como Indonesia Indonesia/5/2005
2.2	2005	Lago Qinghai, Jiangxi, CHINA	Aviar	Progenitor de brote del Lago Qinghai; Descrito como Qinghai-like
	2005–2007	Mongolia, Europa, Medio oriente, Africa	Aviar/humana	Diseminación de larga distancia H5N1; Descrito como EMA clade BHGs/Qinghai/1A/2005
2.3.1	2003–2005	Hunan y Guangdong, CHINA	Aviar	Descrito como Hunan Dk/Hunan/303/2004
2.3.2	2004–2006	Hong Kong, Sur de CHINA	Aviar	Descrito como Mixed/Vietnam 2
	2005	Vietnam	Aviar	Descrito como Mixed/Vietnam 2 Ck/Guangxi/2461/2004
2.3.3	2004	Hunan, CHINA	Aviar	Ck/Guiyang/3055/2005
	2005	Guiyang, CHINA	Aviar	Descrito como Guiyang 2
2.3.4	2005–2006	Hong Kong, CHINA, Thailly, Laos, Malaysia	Aviar/humana	Descrito como Fujian-like Dk/Fujian/1734/2005
2.4	2002–2005	CHINA (predominantemente Yunnan y Guangxi)	Aviar	Descrito como Yunnan Ck/Yunnan/115/2004
2.5	2003/2004	CHINA, Korea, Japon	Aviar	Diseminación de H5N1 a los países del este Asiático
	2006	Shantou, CHINA	Aviar	Descrito como Guangdong/2006 (5) Ck/Korea/ES/2003

Fuente: WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution Working Group. Ref. 46

sitios receptores de ácido siálico unidos a galactosa con una conformación α 2,6, en cambio en los niveles más bajo del árbol respiratorio (neumocitos tipo II y células epiteliales de bronquiolos y alvéolos), donde están presentes células con receptores de especificidad α 2,3 puede unirse y replicarse causando consecuentemente daño tisular y desarrollo de neumonía^{90,91}. Los receptores α 2,3 también están presentes en la conjuntiva humana y podría participar en la transmisión del virus influenza aviar A(H5N1)⁹².

La transmisión directa de aves a personas es el principal medio de infección humana del virus de influenza A(H5N1), y el factor de riesgo más comúnmente reconocido es la manipulación de aves de corral enfermas o muertas durante la semana antes de la aparición de la enfermedad^{93,94}. Entre varios mecanismos se describen el sacrificio, desplume, preparación de aves de corral enfermas para cocinar, jugar con aves de corral enfermas o muertas; manipulación de gallos de pelea que parecen estar sanos, consumo de carne o productos de aves crudos⁹⁵.

Para algunos pacientes, el único factor de riesgo identificado fue la visita a mercados de aves vivas^{96,97,98}, por lo que se postula entre las formas de transmisión el contacto con fómites que contienen el virus, o con fertilizantes que contienen heces de aves de corral y la inhalación de aerosoles de excretas de aves infectadas.

La adquisición del virus a través del tracto gastrointestinal se ha implicado en algunas especies animales⁹⁹ y en algunos pacientes el virus ha sido detectado en las heces¹⁰⁰, por lo que se ha asociado una transmisión entérica con las manifestaciones predominantemente digestivas observadas en algunos pacientes¹⁰¹.

Periodo de incubación

El periodo de incubación para la mayoría de los pacientes es de 2 a 5 días, sin embargo, el rango puede ser mayor a 8 o 9 días¹⁰². Un informe reciente de China donde se evaluaron períodos de incubación de 24 pacientes con influenza aviar A(H5N1), encontró que la mediana del período de incubación de pacientes expuestos a un mercado de aves de corral fue significativamente mayor que para los pacientes expuestos a las aves de corral enfermas o muertas (7 días [rango 3.5-9 días] frente a 4.3 días [rango 2-9 días]¹⁰³. En conglomerados en los que probablemente ha ocurrido transmisión limitada de humano a humano, este período es de 3 a 5 días¹⁰⁴.

Patogénesis

Las características estructurales de los virus de la influenza permiten que la HA, una vez activada enzimáticamente por proteasas del tracto respiratorio, sea la responsable de la unión del virus a sus receptores celulares de ácido siálico y de la fusión de la envoltura viral con la membrana citoplasmática de la célula blanco, procesos que determinarán la penetración de la nucleocápside en el interior celular. La NA participa, gracias a su actividad sialidasa, en la liberación de las nuevas partículas virales de la célula blanco al impedir su agregación en la superficie celular, además de facilitar la difusión de los viriones a través de la mucina del epitelio respiratorio¹⁰⁵.

El principal proceso patológico que causa la muerte es una neumonía viral fulminante. Las células diana para la replicación del virus de influenza A(H5N1) incluyen los neumocitos alveolares tipo 2 y los macrófagos. Estudios de anatomía patológica han logrado demostrar virus en el epitelio traqueal, mostrando que es en el tracto respiratorio inferior en donde ocurriría una replicación más eficiente¹⁰⁶.

La presencia de virus infeccioso en la sangre, líquido cefalorraquídeo, o las vísceras de muchos de los pacientes fallecidos indica que al igual que en las aves y varias especies de mamíferos, pueden ocurrir infecciones

diseminadas en seres humanos^{107,108}. Adicionalmente, virus infecciosos y ARN viral se han detectado en heces e intestinos de algunos pacientes lo que sugiere que el virus algunas veces se replica en el tracto gastrointestinal^{109,110}.

Además se tienen evidencias de modelos experimentales en ratones que muestran cómo la composición antigénica del virus (tipo de HA) determina una mayor o menor virulencia de la cepa circulante y cómo la liberación de citoquinas inflamatorias desde los macrófagos pulmonares se asocia a la severidad del cuadro clínico¹¹¹. Los hallazgos en la cepa H1N1 de la pandemia de 1918, muestran que estimula una fuerte respuesta de citoquinas pro inflamatorias por los macrófagos pulmonares (IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18), y quemoquinas (factor estimulador de colonias de granulocitos, proteína inflamatoria de macrófagos, proteína quemoatóctica 1 de monocitos), lo que se traduce en un reclutamiento de polimorfonucleares, hemorragia y necrosis tisular comparativamente mayor que en infecciones experimentales con cepas que carecen de hemaglutinina H1, condición que también se manifestaría en los virus de influenza aviar A(H5N1) altamente patógena¹¹².

Espectro de la enfermedad

Aunque la vigilancia de la influenza A(H5N1) se ha centrado en pacientes con enfermedad grave, el espectro clínico incluye un cuadro clínico con severidad moderada con infección no neumónica especialmente en niños^{113,114}, e infección asintomática y cuadros leves, aunque éstos se encuentran subnotificados y se reportan raramente¹¹⁵.

Aspectos clínicos

El brote de Hong Kong en 1997, se caracterizó por una enfermedad tipo influenza aunque algunos pacientes tuvieron síntomas gastrointestinales prominentes. El rango de edad de los pacientes fue de 1 a 60 años con una mediana de 9.5 años. Siete de los 18 pacientes se recuperaron, 11 progresaron a un cuadro de neumonía y 6 fallecieron¹¹⁶. La edad avanzada, un largo período sintomático previo a la admisión, el desarrollo de un cuadro neumónico, la leucopenia y la linfopenia fueron factores de riesgo asociados con la enfermedad severa¹¹⁷.

En la serie de 12 casos de A(H5N1) en Tailandia la mediana de edad fue de 12 años (rango de 2 a 58 años), el inicio de enfermedad ocurrió en una mediana de 3 a 4 días después de la exposición (rango de 2 a 8 días) a aves de corral. La mayoría presentó un síndrome de neumonía adquirida en la comunidad y entre el 42 al 70% de los pacientes tuvieron diarrea. El tiempo de inicio de enfermedad hasta la hospitalización fue de 1 a 8 días¹¹⁸.

Actualmente, la enfermedad debida a infección por el virus de influenza A(H5N1) se manifiesta predominantemente como neumonía grave que rápidamente progresa hacia un síndrome de dificultad respiratoria aguda. La mediana de tiempo desde el inicio de la enfermedad a la presentación del cuadro es de 4 días y la mediana de tiempo hasta el fallecimiento es de 9 días y no varía sustantivamente entre los países y los clado que originan la infección¹¹⁹.

Los hallazgos clínicos y de laboratorio de los casos hospitalizados de influenza A(H5N1) muestran que la linfopenia, trombocitopenia y aumento de los niveles de deshidrogenasa láctica fueron indicadores pronósticos para síndrome de estrés respiratorio grave y muerte, los niveles elevados de aminotransferasas son comunes. Otras anomalías reportadas incluyen niveles elevados de creatinina fosfoquinasa, hipalbuminemia y cambios indicativos de coagulación intravascular diseminada^{88,102} (Tabla 3: Clínica y laboratorio de casos de influenza aviar A (H5N1) hospitalizados, según clado y país 2004-2006).

Tabla 3.

Hallazgos clínicos y de laboratorio de casos hospitalizados de influenza A (H5N1) al momento de la admisión, según clade y país. 2004 - 2006

	Vietnam, Tailandia y Camboya 2004-05 (Clade 1)	Indonesia 2005-06 (Clade 2.1)	China 2005-06 (Clade 2.3)	Egipto 2006-07 (Clade 2.2)	Turquia, Azerbaijan 2006 (Clade 2.2)
Sígo/síntoma	No./Total No. (%)	No./Total No. (%)	No./Total No. (%)	No./Total No. (%)	No./Total No. (%)
Fiebre (>38°C)	41/41 (100)	54/54 (100)	8/8 (100)	34/38 (89)	15/16 (94)
Disnea	33/37 (89)	51/54 (94)	4/8 (50)	14/38 (37)	7/16 (44)
Tos	40/41 (98)	50/54 (93)	7/8 (88)	27/38 (71)	12/15 (80)
Neumonía	41/41 (100)	54/54 (100)	8/8 (100)	23/38 (61)	14/16 (88)
Coriza	9/27 (33)	NR	NR	NR	2/14 (14)
Dolor de garganta	13/41 (32)	NR	NR	26/38 (68)	14/16 (88)
Vómitos	5/31 (16)	6/54 (11)	NR	3/37 (8)	0/7 (0)
Diarrea	16/32 (50)	6/54 (11)	NR	2/37 (5)	4/14 (29)
Depresión de la conciencia	NR	NR	NR	3/38 (8)	4/8 (50)
Escalofríos	NR	9/17 (53)	NR	NR	2/7 (29)
Cefalea	5/14 (36)	13/17 (76)	NR	19/38 (50)	7/15 (47)
Conjuntivitis	0/22 (0)	NR	NR	14/38 (37)	1/8 (13)
Mialgia	11/37 (30)	7/54 (13)	NR	17/38 (45)	4/15 (27)
Leucopenia	17/22 (77)	41/48 (85)	NR	10/37 (27)	11/15 (73)
Linfopenia	16/24 (67)	16/29 (55)	NR	4/25 (16)	7/13 (54)
Trombocitopenia	13/24 (54)	29/45 (64)	NR	8/26 (31)	9/13 (69)
Incremento de niveles de aminotransferasas	20/28 (71)	NR		15/27 (56)	6/8 (75)
NR: No reportado					

Fuente: The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1). Ref. 95

Todos los pacientes con compromiso pulmonar tuvieron radiografías que muestran infiltrados intersticiales, infiltración lobar, colapso/consolidación y broncogramas aéreos.

Hallazgos patológicos

Los pocos reportes de autopsias de personas fallecidas por infección del virus de influenza A(H5N1) han mostrado falla multiorgánica, coagulación intravascular diseminada, necrosis del tejido linfóide y daño alveolar difuso con formación de membrana hialina, infiltrados intersticiales linfoplasmáticos irregulares, bronquiolitis con metaplasia escamosa y congestión pulmonar con diversos grados de hemorragia¹²⁰. Además se produce depleción linfocitaria en el bazo, ganglios linfáticos y amígdalas; hiperplasia histiocitaria y hemofagocitosis reactiva, presumiblemente resultado de la infección viral y la respuesta de citoquinas del hospedero. También se han observado edema y degeneración de miocitos y necrosis tubular renal aguda extensa¹²¹.

Letalidad

Se han reportado diferentes niveles de letalidad asociadas a los clado y las diferentes áreas geográficas donde circulan sin embargo, esto podría estar afectado por las diferencias en la experiencia en el manejo de los casos a lo largo de los años y la organización de los sistemas de salud en los diferentes países. La letalidad relacionada al clado 1 (Camboya, Tailandia, y Vietnam) fue 54% (66/123); con el clado 2.1 (Indonesia) fue de 79% (76/96); con el clado 2.2 (Azerbaijan, Djibouti, Egipto, Irak, Nigeria, y Turquía) fue de 44% (26/59) y con el clado 2.3 (China, Laos) fue de 65% (17/26)¹⁰².

Una serie de casos reportados de Indonesia (sobre 122 pacientes hospitalizados) encontró que los pacientes en quienes el tratamiento se inició dentro de las 48 horas del inicio de la enfermedad tuvieron una letalidad significativamente menor que los pacientes en quienes el tratamiento se inició a los 5 días o posteriores¹²². Hallazgos similares se han presentado en China entre los casos tratados y no tratados¹²³.

Los análisis basados en los datos de vigilancia y estudios de seroprevalencia conducidos en varios países mostrarían que la tasa real de letalidad del virus de influenza aviar A(H5N1) podría ser entre el 14 y el 33%¹²⁴.

Tratamiento y prevención

El tratamiento en general consiste en hospitalización con medidas de aislamiento aéreo considerando el uso de mascarillas de alta eficiencia, tipo N95 y soporte en cuidado intensivo.

Profilaxis antiviral

La eficacia de la profilaxis antiviral en contactos familiares o personal de salud de atención directa a pacientes con influenza aviar A(H5N1) altamente patogénica no se conoce, sin embargo, debido a la severidad y alta letalidad se recomienda la administración de un inhibidor de la neuraminidasa en dosis de 75 mg al día durante 7 a 10 días⁸⁸.

Antivirales

En la influenza humana los adamantanos (amantidina y rimantidina) y los inhibidores de las neuraminidasas (oseltamivir y zanamivir) son los antivirales más comúnmente usados para el tratamiento y quimioprofilaxis. Actualmente, los adamantanos no se consideran las drogas de elección porque la resistencia a ellos emerge rápidamente después del uso terapéutico y las cepas resistentes son totalmente transmisibles y patogénicas. Más del 30% de pacientes con influenza humana A pueden desarrollar resistencia al virus hacia el 2do o 3er día después del tratamiento¹²⁵. Además aislamientos en los clado circulando en Camboya, Tailandia, Vietnam la mayoría de veces portan mutaciones del Gen M2 por lo que se considera a este grupo de antivirales inefectivo en esta epidemia¹²⁶.

Se ha demostrado la eficacia de los inhibidores de las neuraminidasas en modelos animales¹²⁷. Como en la influenza humana el momento de inicio de la terapia antiviral está directamente relacionado a la sobrevivencia, se han observado altos niveles de protección cuando los antivirales se

administran dentro de las 48 horas de la infección y su eficacia protectora disminuye cuando los inhibidores de las neuraminidasas se administran en tiempos de más de 60 horas desde el inicio de la infección. Hasta el momento se han descrito pocos casos de resistencia a los inhibidores de las neuraminidasas¹²⁸.

Zanamivir, otro inhibidor de la neuroaminidasa de administración por vía inhalatoria, no ha sido evaluado en influenza aviar pero estudios in vitro demuestran que el virus es susceptible a este medicamento, incluso aquellas variantes resistentes al Oseltamivir¹²⁸. Hecho similar ocurre con el Peramivir, inhibidor de la neuroaminidasa de administración intramuscular, que ha resultado efectivo para inhibir la replicación viral en infecciones sistémicas de la influenza A(H5N1) altamente patogénica¹²⁹, este fármaco recientemente también fue aprobado de emergencia para su uso por vía endovenosa en la actual pandemia de influenza¹³⁰.

Vacunas

Dada la posibilidad que una próxima pandemia incluya al virus de influenza aviar A(H5N1), el desarrollo de una vacuna candidata representativa de los virus circulantes es un componente esencial de la estrategia global integral de la preparación para una pandemia por el virus de influenza aviar A(H5N1).

Actualmente, más de 70 ensayos clínicos se han completado y se encuentran disponibles datos sobre la seguridad e inmunogenicidad de las vacunas entre adultos sanos, ancianos y niños, y se están conduciendo ensayos clínicos de vacunas contra el H5N1 que incluyen los virus de los distintos clado y en varios países se ha completado la aprobación regulatoria de vacunas de los clado 1, 2.1, 2.2, 2.3.4 y 4 (se han licenciado vacunas inactivadas en: Europa "Daronix" de GlaxoSmithKline y "Focetria" de Novartis 2007; en USA de Sanofi Pasteur 2007; en Japon de Biken and Kitasato 2007; en China de Sinovac 2008; en Hungría "Fluval" de Ominvest 2008; en Australia "Panvax", "Prepandrix" de GlaxoSmithKline 2008) y adquirido reservas de vacunas. Una combinación de virus que pertenecen a los clado 2.2, 2.3.2 y 7 están esperando aprobación¹³¹.

La seguridad e inmunogenicidad de varias vacunas para la influenza A(H5N1) han sido confirmados tanto para niños como para adultos mayores, sin embargo se requieren más datos para los niños de seis meses a tres años de edad¹³¹.

COMENTARIOS FINALES

La amenaza latente de influenza aviar A(H5N1)

A pesar del mejor conocimiento de la genética del virus de influenza aviar A(H5N1), no se pueden realizar predicciones confiables que identifiquen cómo y cuándo el virus pueda desarrollar las características necesarias para su mejor propagación a y entre los seres humanos.

De 1997 a mayo del 2005, el virus de la influenza aviar A(H5N1) estuvo confinado al sudeste asiático, pero probablemente después que infectó a especies silvestres del lago Qinghai, el virus se dispersó rápidamente hacia el occidente. La sostenida ocurrencia de brotes de influenza A(H5N1) en aves domésticas en varios de los países con transmisión endémica es una preocupación constante acerca de la posibilidad del cruce de la barrera entre especies. Sin embargo esta no es la única posibilidad, una pandemia, especialmente si ésta surge de una adaptación directa, sugiere que una recombinación genética puede ser inusualmente virulenta en humanos. La continua evolución del virus de la influenza aviar A(H5N1) en distintos

subclados y los conglomerados de infecciones humanas en Indonesia, Viet Nam, Egipto, plantean la pregunta si el creciente número de conglomerados de infecciones humanas son un indicador de la evolución hacia la capacidad de transmisión humano a humano.

Vigilancia: la clave para la respuesta temprana

Para nuestra región, a pesar de los avances experimentados en materia de preparación y respuesta frente al escenario de la actual pandemia de influenza A(H1N1), es aún evidente la necesidad de seguir fortaleciendo la detección basada en el laboratorio e incluso ampliando, modernizando y descentralizando la capacidad diagnóstica de laboratorio en los diferentes niveles de atención de los sistemas de salud con un claro sentido de la racionalidad y sostenibilidad. Los sistemas de vigilancia a través de sus diferentes modalidades requieren todavía de mejoras estructurales, técnico-operativas y de financiamiento. Si bien hay acuerdos y consensos sobre qué vigilar y cómo vigilar, aún persisten serias deficiencias técnicas y operativas que atentan contra la garantía de la alerta temprana, el análisis y difusión permanente de la información y, lo que es más importante, la acertada toma de decisiones basada en la evidencia técnica.

Una estrecha colaboración entre especialistas en salud pública y los veterinarios es fundamental para mantener los esfuerzos de vigilancia conjunta de la influenza aviar y el monitoreo epidemiológico de los factores de riesgo y los casos, conglomerados y brotes en animales y humanos. Sólo el conocimiento actualizado del comportamiento y dispersión y/o evolución de la enfermedad ayudará a los servicios de salud pública a redoblar los esfuerzos para la adecuada implementación y desarrollo de las estrategias de vigilancia para la detección precoz y respuesta rápida.

La contención y mitigación como estrategias de respuesta

Los países de Centroamérica y la República Dominicana, así como el resto del mundo, continuarán dedicados por algún tiempo más en la implementación de las intervenciones de respuesta a la actual pandemia de influenza A(H1N1). Los gobiernos necesitan continuar elaborando y fortaleciendo estrategias que los preparen para una pandemia potencialmente de más letalidad. Se debe hacer énfasis en la vigilancia en humanos y animales, el desarrollo de sistemas de monitoreo y alerta temprana de la pandemia, la preparación de los servicios de salud, las medidas oportunas de contención y la organización para la mitigación.

Especialmente se debe tener en cuenta que aunque las vacunas son la medida más efectiva para proporcionar protección específica, la experiencia vivida en el desarrollo, producción y distribución de la vacuna contra la influenza para la actual pandemia por influenza A(H1N1), es una muestra de las dificultades que podríamos enfrentar, y que entre otras se evidencia en la falta de oportunidad en la entrega de volúmenes necesarios de vacuna a los países y la velocidad con que se distribuye el biológico a las poblaciones. Por otro lado, las evidencias de los cambios continuos a nivel genético en el virus, pueden hacer inefectiva la composición de la actual vacuna humana pre-pandémica contra la virulenta cepa del virus de la influenza aviar A(H5N1), la cual en estos momentos se encuentran en desarrollo y en fase de prueba.

En el mismo sentido, aunque la experiencia de la pandemia por influenza A(H1N1) 2009 mostró la eficacia de los antivirales en la disminución de la transmisión y la severidad de los casos, deben reconocerse las limitaciones asociadas a utilizar plenamente una estrategia de contención y manejo farmacológico al estar ligadas a la dificultad para la compra y el almacenamiento de medicamentos, especialmente debido a las dificultades

de producción y abastecimiento actual, su elevado costo, así como al surgimiento de resistencia antiviral que se enfrenta ante un potencial uso indiscriminado.

Igualmente y a pesar de reconocer que entre las estrategias más efectivas para contener y mitigar la pandemia, así como para reducir la mortalidad se encuentran la organización de los servicios de salud (entendido como las acciones operativas de los servicios de salud, con énfasis en el manejo del triage y la organización misma de la atención); las capacidades para el abordaje clínico y manejo de casos; el control de infecciones intrahospitalarias; las recomendaciones de manejo de los pacientes en establecimiento de atención primaria y en el ámbito familiar-comunitario. La respuesta de los servicios y sistemas de salud alrededor de la actual pandemia mostraron la insuficiente capacidad instalada existente para atender casos de influenza A(H5N1), o similares, ya sean éstos leves, moderados o graves, y la brecha que hay entre lo que hoy tenemos funcionando y lo que se requeriría para una efectiva y eficiente respuesta por parte de los establecimientos de salud. Esta situación de desbordamiento de la capacidad habitual de los servicios de salud podría repetirse en un escenario caracterizado por una segunda ola pandémica o incluso si emergiera la influenza A(H5N1) como un nuevo virus pandémico.

El desafío de la preparación para la respuesta

La preparación para una pandemia en la mayoría, sino en todos los países no es completa, aún tomando en cuenta la incertidumbre y potencial riesgo latente de que una pandemia de influenza puede ocurrir en cualquier momento. Si pensamos en las características y la evolución experimentada por la influenza A(H5N1), será necesario considerar el riesgo potencial de una rápida diseminación de la enfermedad ante el corto tiempo para implementar estrategias de control, el aumento de gran envergadura en la demanda de los servicios de atención o una escasez de personal y de productos para mantener los servicios esenciales y la continuidad de los servicios productivos y de la sociedad en su conjunto.

Este complejo escenario que configura el proceso de preparación por un lado, como el de la respuesta por el otro, está ligado a diversos aspectos que no solo tienen que ver con los resultados finales de salud (muerte/enfermedad) sino también con la productividad y los ambientes sociales, de manera que el impacto y la respuesta se darán en múltiples sectores y no sólo en la salud de la población o su sistema de atención. De allí la sentencia de que los planes nacionales y subnacionales de respuesta deberán integrar a los diferentes sectores de la sociedad.

No visualizar el riesgo de la influenza aviar A(H5N1) como peligro latente podría contribuir a potencializar el impacto negativo sobre la salud colectiva, y en las actividades sociales y económicas con implicaciones no solo en su fase aguda, sino más allá del período pandémico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alan D. Lopez, et al. "Measuring the Global Burden of Disease and Risk Factors, 1990—2001." 2006. *Global Burden of Disease and Risk Factors*, ed., 1-13. New York: Oxford University Press.
2. OMS. "Nuevas amenazas para la salud en el siglo XXI" en Informe sobre la salud en el mundo 2007. Un porvenir más seguro - Protección de la salud pública mundial en el siglo XXI. Cap 3. Ginebra, Suiza.
3. Alfred J. Bollet. *Plagues & poxes: the impact of human history on epidemic disease*. Demos Medical Publishing, New York, USA. 2004.

4. J. N Hays. *Epidemics and pandemics: their impacts on human history*. ABC-CLIO, Santa Barbara, California. 2005
5. Alfred W. Crosby. *America's forgotten pandemic: the influenza of 1918*. Cambridge University Press, New York, USA. 2003
6. John M. Barry. *The great influenza: the epic story of the deadliest plague in history*. Penguin Books, New York, USA. 2005
7. Howard Phillips et al. *The Spanish influenza pandemic of 1918-19: new perspectives*. Routledge, London, United Kingdom. 2003
8. Johnson NPAS, et al. Updating the accounts global mortality of the 1918–1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med* 2002; 76:105–115
9. Neumann G, et al. H5N1 influenza viruses: outbreaks and biological properties. *Cell Res*. 2010 Jan;20(1):51-61.
10. Alexander. An overview of the epidemiology of avian influenza. *Vaccine*. 2007 Jul 26;25(30):5637-44.
11. Hsieh YC et al. Influenza pandemics: past, present and future. *J Formos Med Assoc*. 2006 Jan;105(1):1-6
12. Tam JS. Influenza A (H5N1) in Hong Kong: an overview- *Vaccine*. 2002 May 15;20 Suppl 2:S77-81.
13. Martin V, et al. History and evolution of HPAI viruses in southeast Asia. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Oct;1081:153-62
14. Si Y, et al. Spatio-temporal dynamics of global H5N1 outbreaks match bird migration patterns. *Geospat Health*. 2009 Nov;4(1):65-78.
15. Mike Davis. *The monster at our door: the global threat of avian flu*. The New Press, New York. 2005
16. Claas EC, et al. Human influenza virus A/HongKong/156/97 (H5N1) infection. *Vaccine*. 1998 May-Jun;16(9-10):977-8.
17. Desenclos JC, et al. The European Union faces up to the threat of a pandemic: meeting at the DGV on the influenza A (H5N1) of the ad hoc group on communicable diseases Luxembourg 14 January 1998. *Euro Surveill*. 1998;3(3):pii=89.
18. Echevarría-Zuno S, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet*. 2009 Nov 11.
19. Gómez-Gómez A, et al. Severe pneumonia associated with pandemic (H1N1) 2009 outbreak, San Luis Potosí, Mexico. *Emerg Infect Dis*. 2010 Jan;16(1):27-34.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Swine influenza A (H1N1) infection in two children—Southern California, March–April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(15):400-402.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection --- Mexico, March–April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58:463-6.
22. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009 Jun 18;360(25):2605-15.
23. Chowell G, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med*. 2009 Aug 13;361(7):674-9.
24. López-Cervantes M, et al. On the spread of the novel influenza A (H1N1) virus in Mexico. *J Infect Dev Ctries*. 2009 Jun 1;3(5):327-30.
25. World Health Organization. Director-General's statement on swine influenza. Accesado el 11 de junio 2009. http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_p_hase6_20090611/en/index.html.

26. World Health Organization. Influenza A(H1N1) - update 49 Accesado el 15 de junio 2009. http://www.who.int/csr/don/2009_06_15/en/index.html.
27. Lipsitch M, et al. The severity of pandemic H1N1 influenza in the United States, April to July 2009. *PLoS Curr Influenza*. 2009 Sep 25:RRN1042.
28. Nelson M, et al. The early diversification of influenza A/H1N1pdm. *PLoS Curr Influenza*. 2009 Nov 3:RRN1126.
29. Taubenberger JK, et al. Pandemic influenza--including a risk assessment of H5N1. *Rev Sci Tech*. 2009 Apr;28(1):187-202.
30. Melidou A, et al. Influenza A(H5N1): an overview of the current situation. *Euro Surveill*. 2009;14(20):pii=19216.
31. Hilleman MR. Realities and enigmas of human viral influenza - pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine*. 2002 Aug 19;20(25-26):3068-87.
32. Couceiro JN, et al. Influenza virus strains selectively recognize sialyloligosaccharides on human respiratory epithelium: the role of the host cell in selection of hemagglutinin receptor specificity. *Virus Res* 1993; 29:155-165.
33. Ito T, et al. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol* 1998; 72:7367-7373
34. Stevens J, et al. Structure and receptor specificity of the hemagglutinin from an H5N1 influenza virus. *Science* 2006;312:404-410
35. Parrish CR, et al. Cross-species virus transmission and the emergence of new epidemic diseases. *Microbiol Mol Biol Rev* 2008;72:457-470
36. Zimmer S, et al. Historical perspective-emergence of influenza A (H1N1) viruses. *N. Engl J Med* 2009(361)279-85.
37. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006;12:15-22.
38. Perdue ML, et al. Public health risk from avian influenza viruses. *Avian Dis*. 2005;(49)317-327.
39. Kelly T. A review of highly pathogenic avian influenza in birds, with an emphasis on Asian H5N1 and recommendations for prevention and control. *J Avian Med Surg* 2008; (22)1-16.
40. Smith GJD, et al. Emergence and predominance of an H5N1 influenza variant in China. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006, 103: 16936-16941.
41. Xu, X., et al. Genetic characterization of the pathogenic influenza A/Goose/Guangdong/1/96 (H5N1) virus: similarity of its hemagglutinin gene to those of H5N1 viruses from the 1997 outbreaks in Hong Kong. *Virology* 1999, 261:15-19
42. Alexander DJ. A review of avian influenza in different bird species. *Vet Microbiol*. 2000 May 22;74(1-2):3-13.
43. Mukhtar, Muhammad Mahmood, et al. Origin of highly pathogenic H5N1 avian influenza virus in China and genetic characterization of donor and recipient viruses. *J Gen Virol* 2007 88: 3094-3099
44. Hoffmann, Erich, et. al. Characterization of the Influenza A Virus Gene Pool in Avian Species in Southern China: Was H6N1 a Derivative or a Precursor of H5N1? *J. Virol*. 2000 74: 6309-6315.
45. Guan Yi, et al. Molecular characterization of H9N2 influenza viruses: Were they the donors of the "internal" genes of H5N1 viruses in Hong Kong? *PNAS* 1999 96 (16):9363-9367
46. World Health Organization. Continuing progress towards a unified nomenclature system for the highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses Updated March 2009.
47. WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution Working Group. Toward a unified nomenclature system for highly pathogenic avian influenza virus (H5N1). *Emerg Infect Dis*. Volume 14, Number 7-July 2008.
48. WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution Working Group. Continuing progress towards a unified nomenclature for the highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses: divergence of clade 2.2 viruses. *Influenza Other Respi Viruses*. 2009 Mar;3(2):59-62.
49. World Health Organization. Conceptual Diagram of ongoing H5N1 evolution.
50. World Health Organization. Full tree, Jan 2009.
51. Tumpey TM, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science*. 2005;310(5745):77-80.
52. Taubenberger JK, et al. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature*. 2005;437(7060):889-93.
53. Stallknecht DE, et al. Persistence of avian influenza viruses in water. *Avian Dis* 1990 Apr-Jun;34(2):406-11.
54. Bean B, et al. Survival of influenza viruses on environmental surfaces. *J Infect Dis* 1982 Jul;146(1):47-51.
55. World Health Organization. Laboratory study of H5N1 viruses in domestic ducks: main findings. Oct 29, 2004.
56. OIE. Highly pathogenic avian influenza. Technical disease card database. Apr 22, 2002.
57. Vijaykrishna D, et al. Evolutionary dynamics and emergence of panzootic H5N1 influenza viruses. *PLoS Pathog*. 2008 Sep 26;4(9):e1000161.
58. Lee C-W, et al. Characterization of highly pathogenic H5N1 avian influenza A viruses isolated from South Korea. *J Virol* 2005, 79, 3692-3702.
59. World Health Organization. H5N1 avian influenza: timeline of major events. Jan, 04 2010. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/Timeline_10_01_04.pdf.
60. Paul M, et al. Anthropogenic factors and the risk of Highly Pathogenic Avian Influenza H5N1: prospects from a spatial-based model. *Vet Res*. 2010;41(3):28.
61. Gilbert M, et al. Paul M, et al. Mapping H5N1 highly pathogenic avian influenza risk in Southeast Asia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Mar 25;105(12):4769-74.
62. Food and Agriculture Organization. H5N1 HPAI Global Overview . Global Early Warning and Response System for Major Animal Diseases including Zoonoses. October 2009, Issue 16..
63. CDC. Isolation of avian influenza A(H5N1) viruses from humans--Hong Kong, May-December 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997 Dec 19;46(50):1204-7.
64. Sims LD, et al. Avian influenza in Hong Kong 1997-2002. *Avian Dis*. 2003;47(3 Suppl):832-8.
65. Sims LD, et al. An update on avian influenza in Hong Kong 2002. *Avian Dis*. 2003;47(3 Suppl):1083-6.
66. Alexander DJ. Summary of Avian Influenza Activity in Europe, Asia, Africa, and Australasia, 2002-2006. *AVIAN DISEASES* 51:161-166, 2007.
67. Guan Y, et al. Molecular epidemiology of H5N1 avian influenza. *Rev Sci Tech*. 2009 Apr;28(1):39-47.
68. World Health Organization Regional Office for the Western Pacific. Human Avian Influenza A (H5N1) cases by onset date and country, 8 Feb 2010.
69. World Health Organization. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A(H5N1) Reported to WHO, 8 Feb 2010.
70. Dudley JP. Age-specific infection and death rates for human A(H5N1) avian influenza in Egypt. *Euro Surveill*. 2009;14(18):pii=19198.
71. Nicoll A. (Yet) another human A(H5N1) influenza case and cluster - when should Europe be concerned?. *Euro Surveill*. 2008;13(15):pii=18833.
72. Kandun IN, et al. Three Indonesian clusters of H5N1 virus infection in 2005. *N Engl J Med* 2006;355:2186-2194.

73. Olsen SJ, et al. Family clustering of avian influenza A (H5N1). *Emerg Infect Dis* 2005;11:1799-1801.
74. WHO. Summary of human infection with HPAI A (H5N1) reported to WHO: January 2003–March 2009 cluster-associated cases. *Weekly epidemiological record*, No. 3, 2010, 85, 13–20.
75. Buxton Bridges C, 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(1):344-8.
76. Uyeky TM. Global epidemiology of human infections with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) viruses. *Respirology*. 2008;13 Suppl 1:S2-9.
77. Vong S, et al. Low frequency of poultry-to-human H5N1 virus transmission, Southern Cambodia, 2005. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1542-1547.
78. Park AW, et al. Dynamic patterns of avian and human influenza in east and southeast Asia. *Lancet Infect Dis* 2007;7:543-548.
79. Webster RG, et al. H5N1 outbreaks and enzootic influenza. *Emerg Infect Dis* 2006 Jan;12(1):3-8.
80. Leschnik M, et al. Subclinical infection with avian influenza A (H5N1) virus in cats. *Emerg Infect Dis* 2007;13:243-247.
81. Thanawongnuwech R, et al. Probable tiger-to-tiger transmission of avian influenza H5N1. *Emerg Infect Dis* 2005 May;11(5):699-701.
82. Rimmelzwaan GF, et al. Influenza A virus (H5N1) infection in cats causes systemic disease with potential novel routes of virus spread within and between hosts. *Am J Pathol* 2006;168:176-83.
83. Cyranoski D. Bird flu spreads among Java's pigs. *Nature* 2005 May 26;435:390-1.
84. Chen H, et al. Establishment of multiple sublineages of H5N1 influenza virus in Asia: Implications for pandemic control. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:2845–50.
85. Smith GJD, et al. Emergence and predominance of an H5N1 influenza variant in China. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:16936–41.
86. Wallace RG, et al. A statistical phylogeography of influenza A H5N1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:4473–8.
87. World Health Organization. Antigenic and genetic characteristics of H5N1 viruses and candidate vaccine viruses developed for potential use in human vaccines. February 2009.
88. Beigel JH, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005;353:1374-1385.
89. Bridges B, et al. Transmission of influenza: implications for control in health care settings. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1094-101.
90. Matrosovich MN, et al. Human and avian influenza (AI) viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101:4620–4624.
91. Shinya K, et al. Influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 2006; 440: 435-6.
92. Olofsson S, et al. Avian influenza and sialic acid receptors: more than meets the eye? *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 1894-98.
93. Dinh PN, et al. Risk factors for human infection with avian influenza A H5N1, Vietnam, 2004. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1841-1847.
94. Areechokchai D, et al. Investigation of avian influenza (H5N1) outbreak in humans -- Thailand, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:Suppl 1:3-6.
95. Sedyaningsih ER, et al. Epidemiology of cases of H5N1 virus infection in Indonesia, July 2005-June 2006. *J Infect Dis* 2007;196:522-527.
96. Wang M, et al. Food markets with live birds as source of avian influenza. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1773-1775.
97. Yu H, et al. Human influenza A (H5N1) cases, urban areas of People's Republic of China, 2005-2006. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1061-1061.
98. Zhou L, et al. Risk factors for human illness with avian influenza A (H5N1) virus infection in China. *J Infect Dis*. 2009 Jun 15;199(12):1726-34.
99. Thiry E, et al. Highly pathogenic avian influenza H5N1 virus in cats and other carnivores. *Vet Microbiol* 2007;122:25-31.
100. de Jong MD, et al. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005;352:686-691.
101. Apisarnthanarak A, et al. Atypical avian influenza (H5N1). *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1321-4.
102. The Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus et al. *N Engl J Med* 2008;358:261-273.
103. Huai Y, et al. Incubation period for human cases of avian influenza A (H5N1) infection, China. (Letter) *Emerg Infect Dis* 2008 Nov;14(11):1819-20.
104. Ungchusak K, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A(H5N1). *N Engl J Med*. 2005 Jan 27;352(4):333-40.
105. Wong S S Y, et al. Avian influenza virus infections in humans. *Chest* 2006; (129):156-68.
106. van Riel D, et al. H5N1 virus attachment to lower respiratory tract. *Science* 2006;312:399-399.
107. Uprasertkul M, et al. Apoptosis and pathogenesis of avian influenza A (H5N1) virus in humans. *Emerg Infect Dis* 2007;13:708-712.
108. Gu, J. et al. H5N1 infection of the respiratory tract and beyond - a molecular pathology study. *Lancet* 2007 370,1137–1145.
109. Buchy P. Influenza A/H5N1 virus infection in humans in Cambodia. *J Clin Virol*. 2007 Jul;39(3):164-8.
110. Chan M. Fecal detection of influenza A virus in patients with concurrent respiratory and gastrointestinal symptoms. *Journal Clinical Virology*, July 2009. Vol45(3):208-211.
111. Lipatov A. Pathogenesis of Hong Kong H5N1 influenza virus NS gene reassortants in mice - the role of cytokines. *J Gen Virol* 86 (2005), 1121-1130.
112. Kobasa D, Takada A, Shinya K, Hatta M, Halfmann P, Theriault S, et al. Enhanced virulence of influenza A viruses with the hemagglutinin of the 1918 pandemic virus. *Nature* 2004; 431: 703-7.
113. Oner AF, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in eastern Turkey in 2006. *N Engl J Med* 2006;355:2179-2185.
114. Hui DS, et al. Review of clinical symptoms and spectrum in humans with influenza A/H5N1 infection. *Respirology*. 2008 Mar;13 Suppl 1:S10-3.
115. Sandrock C, et al. Clinical review: update of avian influenza A infections in humans. *Crit Care*. 2007;11(2):209.
116. Chan PKS, et al. Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* 2002; 34(suppl 2):S58–S64.
117. Yuen KY, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998; 351:467–471.
118. Chotpitayusunondh T, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:201–209.
119. WHO. Update: WHO-confirmed human cases of avian influenza A (H5N1) infection, November 2003-May 2008. *Wkly Epidemiol Rec*. 2008 Nov 14;83(46):415-20.

120. To KF, et al. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J Med Virol* 2001; 63:242–246.
121. Cheung CY, 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; 360:1831–1837.
122. Kandun IN, et al. Factors associated with case fatality of human H5N1 virus infections in Indonesia: a case series. *The Lancet*, Volume 372, Issue 9640, Pages 744 - 749, 30 August 2008.
123. Yu H, et al. Clinical characteristics of 26 human cases of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus infection in China. *PLoS ONE* 2008 Aug 21;3(8):e2985.
124. Li FC, et al. Finding the real case-fatality rate of H5N1 avian influenza. *J Epidemiol Community Health*. 2008 Jun;62(6):555-9.
125. Hayden FG, , et al. Emergence and transmission of influenza A viruses resistant to amantadine and rimantadine. *Curr Top Microbiol Immunol* 1992; 176:119–130.
126. Hurt. Susceptibility H5N1 to the neuraminidase inhibitors and adamantanes. *Antiviral Research*, March 2007.Vol73 (3)228-231.
127. Yen, H.L., Monto, A.S., Webster, R.G., Govorkova, E.A., 2005. 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.* 192,665–672.
128. Le QM, et al. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* 2005; 437:1108.
129. Boltz DA, et al. Intramuscularly administered neuraminidase inhibitor peramivir is effective against lethal H5N1 influenza virus in mice. *Antiviral Res.* 2008 Nov;80(2):150-7
130. Birnkrant D, et al. The Emergency Use Authorization of peramivir for treatment of 2009 H1N1 influenza. *N Engl J Med.* 2009 Dec 3;361(23):2204-7.
131. World Health Organization. The 5th WHO meeting on evaluation of pandemic influenza prototype vaccines in clinical trials, 12-13 February 2009, Geneva.



Percy Minaya
pminaya@gt.cdc.gov