



EL VIRUS DE LA INFLUENZA AVIAR (A H5N1): UN ENEMIGO MORTAL QUE HAY QUE CONOCER

José Roberto Alegría Coto¹

HIISTORIA MORTAL

Imagine una enfermedad tan mortal como el Ebola y tan contagiosa como la gripe común. Imagine que ésta ocasiona la muerte haciendo agujeros en sus pulmones, privándolos de oxígeno, de manera tal que la cara toma una coloración púrpura oscura y los pies se tornan negros. Ahora imagine que no hay una cura segura. Así ocurrió, con la pandemia de “gripe española” causada por el virus de la influenza aviar (A H1N1), en 1918-1919, que de acuerdo a recientes cálculos causó al menos 50 millones de muertes en todo el mundo, muchos de los cuales fallecieron en los primeros cinco días después de la infección y otros de complicaciones secundarias; cerca de la mitad de todos aquellos que murieron fueron jóvenes y adultos sanos, entre 20 y 40 años.

La “gripe asiática” (H2N2), 1957-1958, mató a más de dos millones, y la “gripe de Hong Kong” (H3N2), 1968-1969, cerca de un millón. En los Estados Unidos estas pandemias mataron: 500,000 personas, (gripe española); 70,000 (gripe asiática); y 34,000 (gripe de Hong Kong). Sin embargo, aún con una amplia accesibilidad de vacunas, la gripe estacional ocasiona en los Estados Unidos un promedio de 34,000 muertes por año.

VIRUS DE LA INFLUENZA

Los virus de la influenza o de la gripe son de la familia Orthomyxoviridae, que tienen su material genético en ocho hebras de cadena simple (monocatenarias) de ARN, de sentido negativo².

Solo los virus tipo A y conocidos subtipos de la influenza afectan a las aves, pero pueden infectar humanos, cerdos, caballos, focas, ballenas y otros animales. Aunque, hay diferencias genéticas sustanciales entre los sub-tipos que típicamente infectan a aves y personas. Los hospederos naturales de los virus tipo A son las aves acuáticas silvestres.

En humanos normalmente son encontrados

virus tipo B de la gripe y no se clasifican en subtipos como los virus A de la influenza. A pesar de que los virus tipo B pueden causar epidemias humanas, ellos no han causado pandemias. En humanos, también los virus tipo C de la gripe causan enfermedades leves, pero no causan epidemias o pandemias. Los virus tipo C igualmente que los tipo B no se clasifican de acuerdo a subtipos.



Los subtipos de influenza aviar son nominadas por las glicoproteínas antigénicas Hemaglutinina (H) y Neuroaminidasa (N), que van en protuberancias de la superficie de la cubierta externa de los virus. Existen 16 subtipos diferentes de Hemaglutinina y 9 subtipos de Neuroaminidasa. Teóricamente cada uno de los virus A (de la influenza aviar) pueden estar emparentados con alguna de las nueve proteínas neuroaminidasas de las cubiertas, por lo que potencialmente hay nueve diferentes formas de cada subtipo (ejemplo, H5N1, H5N2...H5N9).



MECANISMO DE ACCIÓN MOLECULAR

Las estructuras proteicas Hemaglutinina y Neuroaminidasa causan que el virus infecte y dañe las células y son las que el sistema inmunológico reconoce. La hemaglutinina facilita la unión del virus a su receptor celular, el ácido siálico (monosacárido de nueve carbonos) ubicado en el glicocalix (densa capa de carbohidratos complejos que cubre a las células de mamíferos) y le permite entrar a las células, para apropiarse de la maquinaria molecular y producir los virus. La neuroaminidasa puede eliminar el ácido siálico y es usada para escapar de la célula, destruyéndola en este proceso.

Según investigaciones realizadas por los grupos de Thijs Kuiken, Erasmus University, Róterdam, y de Yoshihiro Kawaoka, Universidad de Tokio y Universidad de Wisconsin, Madison, el ácido siálico más común, presente en las células de las aves, se encuentra ligado por un enlace α 2,3 a la galactosa, que también se encuentra en los humanos, en la profundidad de los pulmones en células alveolares tipo 2 (células en activa división que reparan y mantienen los sacos pulmonares) y en macrófagos alveolares. En tanto que en la línea celular de la nariz y la garganta humana, se encuentra el ácido siálico ligado a la galactosa por el enlace α 2,6. Ambos grupos concluyen que la pobre unión del H5N1 en el tracto respiratorio superior, puede ser la causa de que el virus no sea capaz de dispersarse fácilmente entre las personas, lo cual es un factor principal para desencadenar una pandemia.

EL VIRUS (A H5N1) UN ENEMIGO MORTAL

La influenza aviar, gripe aviar o peste aviar, se refiere a un grupo numeroso de diferentes virus de la gripe que primariamente afectan a las aves. La vasta mayoría de virus de influenza aviar no infectan a los humanos. En raras ocasiones, esos virus de aves

1. Lic. en Biología y M.Sc. en Biología Celular y Molecular, Jefe del Depto. de Desarrollo Científico y Tecnológico, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT). E-mail: alegria@conacyt.gob.v

2. El ARN de sentido negativo no puede actuar como ARN mensajero, por lo cual los virus portan la ARN polimerasa para la transcripción de hebras positivas que sirvan de ARNs mensajeros.



podrían infectar a otras especies, incluyendo cerdos y humanos.

Una pandemia de gripe aparece cuando emerge un nuevo subtipo que no había circulado previamente entre los humanos. A causa de que el virus A H5N1 es genéticamente distinto de los tres subtipos A de gripe, corrientemente circulando en los humanos (H1N1, H1N2 y H3N2), la población humana no tiene inmunidad natural conocida. Por esta razón, el subtipo aviar A H5N1, es un virus con el potencial real para desencadenar un brote de pandemia de gripe, puesto que este podría modificarse en una cepa³ que sea contagiosa entre humanos. Cuando ocurra esta adaptación, dejará de ser un virus de aves y será un virus de transmisión de la gripe en humanos. Las pandemias de gripe han sido causadas por virus A de la influenza aviar con afinidad a humanos.

El virus de la influenza aviar A H5N5 ha demostrado su alta letalidad en aves de granja y en humanos. La enfermedad y muerte de las aves por H5N1 ha ocurrido en Asia, en Europa y África. En los últimos ocho años, han muerto un estimado de 150 a 200 millones de aves, ya sea en el brote o sacrificadas como parte de las acciones de prevención y control de la infección.

El H5N1 fue reconocido por primera vez que afectaba a los humanos, en Hong Kong, China, durante el brote de influenza aviar de 1997, con 18 casos y seis muertes. Desde diciembre de 2003 al 24 de marzo de 2006, de acuerdo a muestras confirmadas en reportes de laboratorios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el virus A H5N1 de la influenza aviar ha causado 186 infecciones humanas y 105 muertes. Las muertes fueron en: Azerbaijan 5/7; Camboya, 5/5; China, 11/16; Indonesia, 22/29; Irak, 2/2; Tailandia, 14/22; Turquía 4/12 y Vietnam, 42/93, con una tasa de mortalidad de 56.5 %.



SURGIMIENTO DE NUEVOS VIRUS DE LA GRIPE

Un nuevo virus de la gripe humana puede iniciarse como un virus completo de la influenza aviar que se adapta a humanos, a través de mutaciones graduales, o como un virus híbrido de influenza aviar, que por "intercambio genético", surge un virus recombinante que contiene genes derivados de virus de la gripe humana (el intercambio genético puede ocurrir en animales como el cerdo). Este nuevo virus podría contener una combinación antigénica tan diferente, que nadie sobre la tierra podría tener alguna clase de inmunidad a él, de manera tal que podría llegar a esparcirse, similar a un incendio, a través de la población humana. Cepas virulentas de virus de la gripe pueden aparecer aún de una simple mutación, aunque cepas pandémicas no hayan surgido de esta manera.

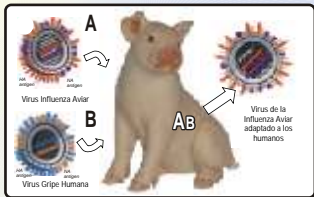
Cambios de los virus en la forma de mutaciones al azar, resultan a causa de que los virus de la gripe no tienen la capacidad para corregir su genoma de ARN cuando este se replica, esos cambios sutiles que caracterizan a una cepa, son colectivamente llamados "derivación genética" y son vistos en los virus de la gripe en cada estación gripal. Esto es precisamente el porque la vacuna contra la gripe estacional debe de ser preparada cada año, dado que tiene que empalmar con el cambiante superficie antigénica del virus.

Estudios en Estados Unidos han encontrado que la cepa A H5N1 que ha afectado a los humanos, ha evolucionado en dos clados⁴ separados, uno enfermó a las personas en Vietnam, Camboya y Tailandia en 2003 y 2004, y el segundo primo del primero, causó la enfermedad en personas de Indonesia en 2004, lo cual puede complicar el desarrollo de una vacuna y la prevención una pandemia.

MUTACIONES ENCONTRADAS

La adaptación a humanos es una característica poligénica (requiere mutaciones en cada uno de los ocho segmentos del genoma del virus. Cada uno debe ser correctamente optimizado para asegurar la transmisión humano a humano, o sea deben de haber múltiples mutaciones a través del genoma total. Esto es un evento improbable, pero no imposible como lo demuestra la pandemia de gripe de 1918.

Investigadores del Instituto Pasteur de Ho Chi Minh, Vietnam, han descodificado 24 muestras del H5N1, tomado de aves y humanos. El resultado indica un número de diferentes mutaciones, enfocadas en partes funcionales importantes de las proteínas de la superficie, que han sido mutaciones que permiten al virus multiplicarse efectivamente en el tejido de los mamíferos haciéndose más virulentos. Lo cual sugiere que el virus de la influenza aviar muta de tal forma, que lo podría hacer más transmisible entre humanos.



3. Las cepas se designan según los criterios de: tipo del virus de la influenza, lugar de origen, número asignado, año de aislamiento, subtipo según estructura H/N.
4. Es parte de la sistemática que identifica un taxón formado por un ancestro y todos sus descendientes.



En dos jóvenes infectados en Turquía, se encontraron tres mutaciones en las secuencias genéticas del virus A H5N1. Al menos dos de esas hacen al virus mejor adaptado a los humanos. La primera es una sustitución en un aminoácido en la posición 223 de la proteína hemaglutinina, que le permite unirse a los receptores sobre la superficie de sus células hospederas. Esta mutación ha sido observada dos veces en Hong Kong en 2003 y en Vietnam en 2005 e incrementa la habilidad del virus para unirse a receptores humanos, y decrece su habilidad por receptores de las aves, haciendo a las cepas con esta mutación mejor adaptadas para infectar humanos. Estas mutaciones no han sido fijadas en los virus circulantes y al presente no hay evidencia de que el virus haya aumentado su capacidad de transmisión de humano a humano. La segunda es una mutación en la posición 153 de la misma proteína, pero "no es claro cual es la función particular que acarrea este cambio". Los virus de las dos personas, muestran, una sustitución de ácido glutámico por lisina, en la posición 627 de la proteína polimerasa, la cual usa el virus para replicar su material genético. Esta mutación ha sido observada en otras secuencias de virus de influenza en aves en Euroasia en 2005 y en una persona que murió durante un brote de H7N7 en Holanda en 2003, y en unas pocas personas en Vietnam y Tailandia.

De esas mutaciones, la encontrada en la polimerasa, es uno de los 10 cambios genéticos que llevaron a que surgiera el virus de la pandemia de gripe de 1918. La mutación en el sitio 223 de la Hemaglutinina, que cambia ácido glutámico por lisina es señal de adaptación en humanos, dice Alan Hay, Director de un Laboratorio de OMS, dado que "el ácido glutámico está asociado con replicación del virus en aves, y lisina en humanos". Las cepas de Turquía, son las primeras en las cuales las mutaciones en la polimerasa y la unión a los receptores, es encontrada conjuntamente. Esto podría hacer más fácil para los humanos el contagiarse con el virus de las aves y favorecer la transmisión de humano a humano, a causa de que el cambio en la polimerasa ayuda al virus en las regiones refrigeradas de la región nasal del tracto respiratorio, y la mutación de la hemaglutinina capacita a los virus para receptores específicos en la nariz y la garganta, antes que hacia abajo en los pulmones. Lo que hace más probable que el virus se esparza a través de gotas arrojadas de la nariz y la garganta al toser, que de infecciones mas profundas.

contenidos, antes de que se esperaran a otros humanos.

TRANSMISIÓN

Los virus de la influenza aviar circulan entre las aves a lo ancho de todo el mundo. Ciertas aves, particularmente las aves acuáticas, actúan como hospederos para los virus de la influenza aviar al portar los virus en sus intestinos y excretar estos. Las aves infectadas llevan el virus en la saliva, secreciones nasales y las heces. La transmisión fecal oral es el modo más común de esparcir los virus entre las aves. Más frecuentemente, las aves silvestres que son portadoras del virus, no se enferman. El tiempo de supervivencia en el ambiente de estos virus, depende de las condiciones de temperatura y humedad, pero pueden sobrevivir hasta semanas en condiciones frescas y húmedas, aunque no sobreviven a temperaturas superiores a los 70° C ni inferiores a los -80° C.

En estudios experimentales, se encontró que el virus A H5N1 puede infectar gatos domésticos y estos transmitirlos a otros gatos. También, han muerto gatos domésticos por este virus en Indonesia, Tailandia, Alemania y Austria. En Zoológicos de Tailandia, en 2003 y 2004, murieron al consumir carcasas frescas de aves

infectadas y demostrarse la transmisión del virus A H5N1, o fueron sacrificados: tres leopardos y 150 tigres. La pregunta sería: **¿Pueden los gatos diseminar el virus entre humanos?**

VIRUS H5N1 UN PELIGRO LATENTE

Se considera que las poblaciones de aves migratorias infectadas han dispersado el virus A H5N1 desde Asia del Este hacia países de Europa, y de África. Sin embargo, algunos de los brotes son mejor explicados por el intercambio comercial de animales infectados.



El temor del surgimiento de una pandemia estriba en que al estar el virus A H5N1 en África, este circulará entre los países más pobres del continente, los cuales no tienen recursos para prevenir y combatir un brote epidémico; en donde las personas viven muy cerca de los animales y un gran porcentaje de la población tiene VIH, por lo que podrían albergar el H5N1 por un mayor tiempo, permitiendo que nuevas mutaciones puedan ser desarrolladas y reproducidas y que serían esparcidas por el hospedero. En donde, al registrarse un brote entre humanos, sería la señal de que el virus ha empezado a propagarse por contacto humano. Si eso ocurre, se estima que el virus llegaría al continente americano en dos meses.

Dr. Jorge Panameño MSc.

Miembro de IDSA, Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas.

Centro de Vacunación
Unidad de Medicina del Viajero

- * **Medicina Interna**
- * **Medicina Tropical**
- * **Enfermedades Infecciosas y Parasitarias**
- * **Vacunas para Adultos y Viajeros**

Maestría: Hospital Universitario de Brasilia, Universidad de Brasilia, Brasilia, DF.

Pasaje Verde # 540, entre 7ª y 9ª Calle Pte. sobre 95 Avenida Norte, Colonia Escalón

TEL.: 2264-3451 Telefax: 2264-6691

Emergencias Televisp 2210-1122 Unidad: 90069



Los eventos pandémicos de la centuria pasada circularon el mundo entre 6 a 9 meses, aún cuando muchos viajes internacionales eran por barco. Actualmente, dada la velocidad y el volumen de viajes internacionales aéreos, el virus podría esparcirse más rápidamente, posiblemente llegando a todos los continentes en menos de 3 meses.

NO HAY INDICIO DE RIESGO AL CONSUMIR CARNE Y HUEVOS COCINADOS

El virus de la influenza aviar *no se contagia con facilidad de aves a humanos*, aparentemente es necesario un estrecho contacto con materia fecal, sangre o superficies contaminadas con heces, saliva y secreciones nasales del cuerpo de aves de corral infectadas, y hasta la fecha *no hay indicios de riesgo por comer carne de aves de granja y huevos cocidos, dado que las proteínas virales se degradan con la cocción*. El virus se inactiva a 56°C por 3 horas o 60°C por 30 minutos. Así mismo, cuando se desata en una granja avícola un brote de influenza aviar altamente epidémico, todas las aves y productos son eliminados y no llegan al mercado.

SÍNTOMAS

Los síntomas en humanos infectados por el H5N1 son similares, pero más severos que una gripe estacional típica (fiebre, tos, garganta reseca, dolor muscular), así como infecciones en los ojos. Siendo la neumonía viral primaria, complicada por síndrome de estrés respiratorio agudo, las causas principales de la enfermedad y muerte; aunque en la mayoría de infectados se ha encontrado disfunción múltiple de órganos, siendo notables los hallazgos de linfocitopenia⁵ y hemofagocitosis⁶. El síndrome de estrés respiratorio agudo y la disfunción múltiple de órganos, así como la hemofagocitosis han sido asociados a la desregulación de citoquinas.

REACCIÓN AMPLIFICADA DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

En un estudio en línea, publicado en Respiratory Research, el 11 de noviembre de 2005, científicos chinos y de Vietnam, encontraron que el virus de la influenza aviar

ocasiona una altísima reacción del sistema inmunológico. Los investigadores mostraron que las células epiteliales respiratorias humanas primarias infectadas con el virus A H5N1 producen más mensajeros químicos (citoquinas proinflamatorias y quimioquinas) que las células infectadas por virus normales de la gripe humana. Esos mensajeros químicos alertan al sistema inmunológico para que envíe las líneas de células sanguíneas blancas a atacar la fuente de infección. En donde, la super producción de muchas moléculas mensajeras, podría explicar el por que los pulmones de la gente infectada con el H5N1 están llenos de macrófagos (línea de células blancas). Este equipo de científicos había mostrado previamente que la liberación de la quimioquina IP10 (proteína 10 inducible por interferon gamma) sí está presente en abundancia, puede dañar el tejido pulmonar y causar la muerte.

OTROS DAÑOS CORPORALES

Thijs Kuiken y su equipo en el Centro Médico Erasmus en Rotterdam, Holanda, llevó a cabo autopsias detalladas de ocho gatos infectados con el virus H5N1, un modelo razonable para tener una visión de lo que puede ocurrir en infecciones humanas. Encontraron que las descargas de los virus hacen estragos en el cerebro, hígado, riñones, corazón y en otro gran número de tejidos, hallando células asépticas y desencadenamiento de inflamación. Por contraste, los virus de la gripe que afectan a las personas en invierno, limitan su daño a la nariz y los pulmones. Dos hechos más inquietantes, son que el H5N1 puede ser excretado en las heces de los gatos, al igual que de los pulmones. Esto sugiere que en humanos el virus podría esparcirse en agua contaminada con heces y orina así como en las gotas de los estornudos.

Por primera vez se encontró, que el virus puede atacar directamente las células nerviosas en el intestino de gatos alimentados con carne de aves infectadas. Esto sugiere que el virus puede también atacar los intestinos humanos. Kuiken dice que los hallazgos podrían explicar dos casos reportados en pacientes con influenza aviar, quienes desarrollaron diarrea y encefalitis, antes que los síntomas respiratorios clásicos.

COMO PUEDE IDENTIFICARSE

La determinación en laboratorio de infecciones de virus A de la gripe, es comúnmente realizada por: a) Detección rápida de antígenos: i) Pruebas de gripe cercanas al paciente, ii) Análisis de inmunofluorescencia, iii) Inmunoanálisis enzimático (resultados en 15-30 minutos); b) Cultivo de virus (resultados en 2-10 días); c) Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y Prueba de PCR en tiempo real (PCR-TR). Un resultado positivo usando estas pruebas para virus de la gripe A o presuntamente infectada con el virus de la influenza aviar, será sometida a nuevas pruebas y verificada por un Centro de Referencia de la OMS especialmente designado para el virus H5.

DISRUPCIÓN ECONÓMICA Y SOCIAL

En caso de una pandemia son esperados altos índices de enfermedad y ausentismo de los trabajadores y eso puede contribuir a una disrupción económica y social. Las pandemias anteriores se han expandido globalmente en dos y algunas veces en tres pasadas. Se espera que no todas las partes del mundo o de un país sean severamente afectadas al mismo tiempo. Las disrupciones económicas y sociales pueden ser temporales, pero pueden ser amplificadas, hoy en día, por los sistemas interdependientes de negocios e intercambio comercial. Las disrupciones sociales pueden ser mayores, cuando las tasas de ausentismo afectan los servicios esenciales, tales como energía, transporte y comunicaciones.

Centro de Emergencia, Diagnóstico y Tratamiento

C. 8, S. P. 5-416

Dr. Castañeda Vega

Médico Internista

Centro asistencial de día

EMERGENCIAS Y MEDICINA EN GENERAL

Somos Líderes y con Experiencia en estos servicios

- Enfermedades Adolescentes, Adultos, Vejez
- Infecciones en General, Vías Urogenitales, Riñones
- Pulmonares, Bronquitis, - Gastrointestinales, Gasterita
- Colitis, Cálculos, Dolor de Estómago
- Parasitosis, Diabetes, Artritis, Estrés
- Nervios, Depresión, Miedos inexplicables, Palpitaciones
- Tristeza, Cansancio, Desesperación, Dolor de Cabeza
- Derrame Cerebral, Mareo, Vértigo, Hurgamiento de la Cara
- Adormecimientos de manos, De la piel Alegría
- Cauterización, Lanas, Laboratorio Clínico
- Electrocardiografía, Terapia Respiratoria
- Serv. de Enfermería

• Chequeo médico total • Equipo médico completo computarizado

Citas: 2226-1144 Tel/Fax: 2225-8552

25 Av. No. 712, Cgo. Celina Médicas

5. Linfocitopenia es la reducción en el número de linfocitos circulando en la sangre.
6. Hemofagocitosis es el proceso por el cual fagocitos pueden ingerir células sanguíneas dañadas, funciona en los mamíferos como mecanismo de defensa.



A noviembre de 2005, la crisis de la influenza aviar en Asia, había causado más de 15 mil millones de dólares en daños a las economías de los países más seriamente afectados, pero esto se considera como la punta de un iceberg, comparado con las posibles consecuencias globales de una pandemia de gripe humana, por lo que el Banco Mundial y otros han estimado que potencialmente el costo de los daños en la economía mundial andaría arriba de 850 mil millones de dólares.

ABASTECIMIENTOS MÉDICOS DE COMBATE

Actualmente las más importantes intervenciones médicas para reducir la enfermedad y la muerte durante una pandemia son las vacunas y las medicinas antivirales, que pueden faltar en todos los países, en el inicio de una pandemia y por muchos meses después. El inadecuado abastecimiento de vacunas es de particular preocupación, dado que las vacunas son consideradas la primera línea de defensa para proteger a la población. De acuerdo a las tendencias presentes, muchos de los países en desarrollo podrían no tener acceso a las vacunas a través de la duración de una pandemia.

VACUNAS

Entre las grandes compañías que manufacturan vacunas están Chiron, Sanofi-Aventis, Wyeth, GlaxoSmithKline (GSK) y Merck. Otras dos compañías que están corrientemente desarrollando vacunas, están haciendo pruebas en ensayos clínicos, para determinar la eficacia de una vacuna contra el H5N1 en humanos. Hay que tener en cuenta, que las vacunas de la gripe común son difíciles de manufacturar rápidamente y necesitan ser hechas cada año, para cada una de las cepas de la estación gripal, debido a que el virus evoluciona muy rápido, y en cada gripe estacional cambia una pequeña porción de las propiedades inmunológicas.

Esto lleva a problemas con la producción, como ha sido visto en algunos países en el 2004 y en el 2005. Pero aún sin dichos problemas, la industria de las vacunas solamente puede hacer alrededor de 100 millones de dosis de vacuna por mes la OMS afirma, que la capacidad mundial es de 150

que la población humana es de más de 6 mil millones.

Dos laboratorios, en el Instituto Nacional para Estándares Biológicos y Control (NIBSC, por sus siglas en inglés) en el Reino Unido y en el Hospital de Investigación de Niños St Jude, Memphis, Tennessee, han hecho vacunas para el virus H5N1, en cultivo celular. Las vacunas no han sido probadas contra la cepa específica H5N1 encontrada en Vietnam, pero ambas protegen a los animales contra cepas similares. Las vacunas podrían ser usadas para su producción en masa. Pero, en la producción de vacunas hay que tener en cuenta que nunca se podrá hacer la suficiente cantidad de vacuna, una vez que la pandemia se inicie, al menos que esta se vaya almacenando. Aún entonces, estas podrían no tener un buen enlace inmunológico para el virus de la pandemia, cuando este surja.

Cuando emerja una nueva cepa de gripe altamente virulenta para infectar humanos, los productores de vacunas deben hacerla de manera tal, que active el sistema inmunológico en presencia del virus, a causa de que los virus son siempre genéticamente diferentes. El proceso es una carrera contra el tiempo y puede tomar meses dependiendo de cuán rápidamente puedan ser identificadas las nuevas cepas, genéticamente desarmadas y subsecuentemente generadas en el laboratorio para hacer grandes cantidades de vacunas. La construcción de vacunas convencionales incubadas en huevos fertilizados puede tomar arriba de seis meses, lo cual es un tiempo muy largo para prevenir efectivamente una pandemia de gripe humana.

NUEVAS VACUNAS Y MÉTODOS DE ELABORACIÓN

De acuerdo a ingenieros bioquímicos británicos debe considerarse el desarrollo de vacunas basadas en ADN, que pueden ser producidas más rápidamente que las vacunas convencionales y posiblemente podrían salvar millones de vidas humanas en una pandemia gripal. El proceso de producción de la vacuna de ADN dura de dos a tres semanas. En esencia, los científicos toman

segmentos de ADN, que son inyectados en las personas, que rápidamente podrían reproducir la proteína y desencadenar la inmunización en la misma vía que las vacunas convencionales. El uso de vacunas de ADN podría ser un plan emergente para contener la dispersión de la infección, si no están disponibles las vacunas convencionales, o no se tenga acceso a las vacunas tradicionales, dado que estas técnicas no han tenido grandes períodos de prueba en humanos.

Los métodos de producción estándar que normalmente se utilizan para producir vacunas contra la gripe no trabajan para H5N1, parcialmente a causa de que los virus matan los embriones de pollo. En vez de eso, los laboratorios usan líneas celulares de riñón de monos¹, para hacer virus no virulentos, mediante la técnica de *genética reversa*² y una gran cantidad de *plásmidos vectores*³, que sirven como materia prima para la producción masiva de vacunas en embriones de pollo.

Yoshihiro Kawaoka y colegas, virólogos de la Universidad de Wisconsin-Madison y de la Universidad de Tokio, reportaron una nueva vía que hace más fácil la generación de virus de la influenza aviar genéticamente desarmados; la técnica mejora métodos de genética reversa (desarrollados por el grupo de Kawaoka en 1999), al reducir significativamente el número de plásmidos vectores. De acuerdo a Kawaoka "la aplicación del nuevo sistema puede ser ventajosa en situaciones de brotes de virus de



Yoshihiro Kawaoka (derecha) y el técnico de laboratorio Barry McClernon, en el laboratorio de Kawaoka en la Escuela de Medicina Veterinaria, UW-Madison. Foto de Michael Forster Rothbart

1. Células de riñón de mono son usadas rutinariamente para la generación de cepas semilla para la producción de vacunas, a causa de que no se conoce que ellas porten un agente infeccioso desconocido y no causan tumor.
2. Genética reversa es la técnica de construcción de una vacuna pieza por pieza, al ensamblar genes que codifican para las características deseadas.
3. Los plásmidos vectores son requeridos para introducir los genes virales en las células en cultivo.



Investigadores de la Universidad de Pittsburg publicaron "on line" en el Journal of Microbiology, en enero de 2006, que tienen una vacuna contra la influenza aviar hecha por Ingeniería Genética, usando Adenovirus¹⁰ como vectores, que introducen genes del virus H5N1 o la secuencia genética completa de la proteína Hemaglutinina (HA) o secuencias para partes o sub-unidades de HA. A causa de que esta vacuna lleva componentes de un virus activo, se ha comprobado que activa algunas líneas de inmunidad contra el H5N1. Como crece en cultivos celulares puede producirse más rápidamente que las vacunas tradicionales, haciéndola una candidata atractiva para prevenir la dispersión de los virus en los animales de granja y potencialmente en humanos.

TRATAMIENTO MÉDICO

La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés), de los Estados Unidos han aprobado cuatro diferentes medicamentos antivirales para el tratamiento de la gripe (amantadine, rimantadine, oseltamivir, y zanamivir), los tres primeros han sido aprobados para la profilaxis, pero los cuatro tienen actividad contra virus A de la gripe.

Medicinas antivirales similares a zanamivir comercializado como Relenza[®] por GSK y oseltamivir (Tamiflu[®]) de Laboratorios Roche su único productor, inhiben la producción de neuroaminidasa en las células infectadas, por virus de las gripes tipo A y B, previniendo el escape viral y reduciendo la severidad de la enfermedad. Zanamivir está aprobado a partir de los 7 años de edad pero no como quimioprofilaxis, mientras que el oseltamivir sí está aprobado como quimioprofilaxis.

Muchos países están acaparando Tamiflu para prepararse para una pandemia de gripe. El oseltamivir se ha utilizado ampliamente durante la epidemia de influenza aviar H5N1 en el sudeste asiático en 2005. En respuesta a la epidemia, varios gobiernos, entre los que se incluyen los del Reino Unido, Estados Unidos y Australia han estado almacenando oseltamivir (Tamiflu[®]) en previsión de una posible pandemia. A pesar de ser cantidades significativas, las cantidades acumuladas no son suficientes para proteger a toda la población de estos países. A finales de mayo de 2005, la farmacéutica multinacional Roche declaró que la demanda superaba su capacidad de producción, y para intentar satisfacerla Roche planeó la apertura de una nueva planta de producción en Estados Unidos durante el segundo semestre de 2005.

En octubre de 2005, la farmacéutica india Cipla anunció que empezaría la fabricación de oseltamivir genérico sin la licencia pertinente de Roche. Muchas leyes sobre patentes, durante emergencias, permiten a los gobiernos la cancelación de las restricciones en la fabricación. Roche ha anunciado su intención de ser la única fabricante, Cipla arguye que puede vender legalmente oseltamivir en la India y otros 49 países en vías de desarrollo, a partir de enero de 2006. También en octubre, Roche anunció que estaba en negociaciones con cuatro farmacéuticas para permitir licenciar el Tamiflu, para incrementar de esta manera la producción.

En agosto de 2005, la OMS recibió una donación de Osetlamivir (Tamiflu), del grupo farmacéutico Roche, consistente tres millones de tratamientos¹¹ antivirales contra la influenza aviar y en 2006 dos millones adicionales. Por razones de seguridad y flexibilidad logística, una mitad de los abastecimientos está guardada en Suiza y la otra en Estados Unidos, para cuando se necesite en países que no tienen recursos para obtenerla.

RESISTENCIA A LOS ANTIVIRALES

Algunas cepas de virus pueden ser resistentes a esos medicamentos, y por consiguiente, no siempre pueden ser efectivos. Por ejemplo, análisis en Asia en el 2004 de algunos virus H5N1 aislados en granjas y en humanos, han mostrado que portan una mutación que les confiere una completa resistencia a los dos medicamentos más baratos amantadine y rimantadine.

Una noticia alarmante, publicada en el New England Journal of Medicine (diciembre de 2005), ha sido el reporte de la muerte de dos personas Vietnamitas, después de que el Virus A H5N1 desarrollara resistencia a Osetlamivir, el principal medicamento para tratar la enfermedad. Parece ser que el virus desarrolla una rápida resistencia al medicamento, en pacientes que ya han sido tratados con este, en previas infecciones, debido a la sustitución de un aminoácido en la neuroaminidasa del virus. Este evento hace surgir dudas sobre los planes de depender de Osetlamivir en el caso de una pandemia mundial. Ya en agosto de 2005, investigadores sugirieron en The Lancet que podría ser menos probable que H5N1 se haga resistente a Zanamivir (Relenza) que a Osetlamivir (Tamiflu). Sin embargo, Zanamivir es administrado por inhalación, lo cual provee el medicamento predominantemente en el tracto superior respiratorio. En donde las infecciones con H5N1 pueden estar asociados con infección y replicación diseminadas en el tracto inferior respiratorio y sitios extrapulmonares.

OTRAS ALTERNATIVAS DE COMBATE

Joe Howton, Director Médico en el Centro Médico Adventista, en Portland, Oregon, sugiere una vía para aumentar al doble la capacidad de los medicamentos. La técnica fue inventada en la Segunda Guerra Mundial para extender el precioso abastecimiento de penicilina. Científicos encontraron que un simple derivado del ácido benzoico llamado Prebenecid, retiene en el cuerpo a muchos medicamentos, incluyendo a los antibióticos que están siendo removidos de la sangre por los riñones. Prebenecid es fácilmente disponible y es ampliamente usado conjuntamente con antibióticos para tratar la gonorrea y sífilis, y en los cuartos de emergencia, en donde los doctores necesitan que sus pacientes tengan un alto nivel sostenido de antibióticos en su sangre. Howton notó, después de leer los datos de seguridad de Roche para el combate contra la gripe aviar, que Tamiflu, similar a la penicilina, es activamente inhibida por el Prebenecid. Dando el medicamento conjuntamente con Prebenecid, se dobla el tiempo de los ingredientes activos de Tamiflu en la sangre, se dobla la concentración máxima en la sangre y se multiplica de 2-5 veces la exposición total de los pacientes al medicamento.

Otra forma de combatir al H5N1, si se prueba que la enfermedad y muerte son debidas a la super reacción del sistema inmune, podría ser enfocándose en las citoquinas producidas por las células infectadas. Un medicamento que obstaculice estos mensajeros químicos o limite su producción, podría proteger de su propio sistema inmune a pacientes infectados con el virus, en tanto que reciben medicamentos contra la gripe que puedan eliminar al virus en si mismo.

A causa de que los pacientes debilitados por la gripe, frecuentemente adquieren una infección secundaria con bacterias que causan neumonía, se ha determinado que la neumonía bacterial acontece

10. Son virus desarmados genéticamente, que se están usando en Ingeniería Genética como vectores para introducir nuevos genes. Comúnmente causan una enfermedad respiratoria, cuyos síntomas pueden pasar del síndrome del resfriado común a neumonía, tos perruna y bronquitis.

11. Cada paquete de tratamiento contiene 10 cápsulas de 75 mg.

