

Gripe Aviar ¿Está Cuba fuera de peligro?

Is Cuba in jeopardy for the Avian Influenza?

Julio Yasser Valdés Liste (1), Hirán Morales de Ávila (2), Daiyan Martín Chaviano (3).

Resumen

La gripe aviar es una enfermedad causada por el virus de la influenza tipo A, perteneciente a la familia Orthomyxoviridae, unos 200 millones de aves muertas o sacrificadas y el deceso de 129 personas es el saldo actual de la infección por la misma. Teniendo en cuenta la inminente llegada a nuestro continente y en especial a Cuba, decidimos realizar esta revisión bibliográfica, para ello consultamos las bases de datos CuMed, LILACS, Medline, WHOLIS y el localizador de información de salud LIS Cuba; en la misma se expone de forma actualizada sus principales características microbiológicas, epidemiológicas, clínicas y su situación actual en el mundo. Se aborda además sobre la existencia del Sistema de Vigilancia cubano para esta enfermedad y su fortalecimiento, así como la repercusión social, económica y en materia de salud pública que produciría la llegada de lo que ya se considera la posible primera pandemia del presente siglo.

Palabras Clave: GRIPE AVIAR, VIRUS DE LA INFLUENZA A, HEMAGLUTININA, PANDEMIA.

1. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Instructor. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente.
2. Estudiante de 3er año de Medicina

Introducción

La plaga de las aves, como se le llamó en sus inicios, fue reconocida como enfermedad infecciosa que afectaba a las aves en 1878 en Italia y es conocida también como enfermedad de Lombardia debido a su notificación en el valle italiano de Po (1,2). Se conocen 15 subtipos de virus de la gripe que infectan a las aves, lo que representa un amplio reservorio de virus gripales potencialmente circulantes en las poblaciones de aves (2-5).

Se considera que todas las aves son vulnerables a la gripe aviar, pero algunas especies son más resistentes a la infección que otras. La infección causa un amplio espectro de síntomas en las aves, desde una variante leve hasta un cuadro altamente contagioso y rápidamente mortal que da lugar a graves epidemias. Esto último es lo que se conoce como «gripe aviar altamente patógena». A juzgar por lo ocurrido a lo largo de la historia, las pandemias de gripe tienden a producirse como media unas tres o cuatro veces cada siglo, producto de la aparición de un nuevo subtipo del virus que se transmite fácilmente de una persona a otra. Sin embargo, la aparición de una pandemia de gripe es impredecible. En el siglo XX, a la gran pandemia de gripe de 1918-1919, que causó según se estima entre 40 y 50 millones de muertos en todo el mundo, siguieron las pandemias de 1957-1958 y 1968-1969(2-3,6-7). Los expertos coinciden en que la aparición de otra pandemia de gripe es inevitable y posiblemente inminente, la aparición de casos humanos de gripe aviar en varios países del mundo, abre una interrogante ¿está Cuba fuera de peligro?

Unos 200 millones de aves muertas o sacrificadas y el deceso de 129 personas es el saldo actual de la infección por gripe aviar, según informes difundidos por la Organización Mundial de la Salud(4), debido a la afectación social, económica y en materia de salud pública que produciría su entrada en nuestro país, realizamos esta revisión actualizada sobre su comportamiento microbiológico, clínico y epidemiológico para así contribuir a elevar el nivel de conocimientos sobre el tema y prepararnos para esta potencial pandemia.

Desarrollo

MICROBIOLOGÍA.

Los virus de la gripe pertenecen a la familia Orthomyxoviridae, se caracterizan por la segmentación de su ARN y son clasificados en A, B, y C basado en la antigenicidad de sus proteínas internas y externas. Su tamaño oscila entre 80 y 120 nm de diámetro. Pueden existir como partículas esféricas o filamentosas y están cubiertos por proyecciones o espinas superficiales (2-5,8) (Figura1). Específicamente en el tipo A, estas son glicoproteínas que poseen actividad de hemaglutinina (H o HA) o neuranimidasa(N o NA) (2- 3,8).

El genoma comprende ocho segmentos de ARN de un solo cordón. Si bien los tipos B y C son patógenos principalmente para el ser humano, el A infecta a muchas especies animales como equinas, porcinas, aves y mamíferos marinos (2).

Los virus aviares de la gripe (VAG) pertenecen al grupo A. Los determinantes antigénicos principales de la gripe A son las glucoproteínas de superficie, hemoaglutinina y la neuranimidasa. Estas se clasifican actualmente en dieciséis H (H1 - H16) y nueve subtipos de N (N1 - N9) respectivamente de acuerdo a su antigenicidad (2, 3, 7, 9-11).

La H, es una proteína glucosilada y acilada que contiene 562 - 566 aminoácidos y se incorpora en la cubierta viral. Se conocen 16 tipos de hemaglutinina en las cepas humanas, H1 a H16, de los cuales los subtipos H1, H2 y H3 son los que se expresan en el hombre (2, 3,11).

Además de actuar como antígeno, la espina de H es el sitio de unión del virus con la célula huésped para iniciar la infección. La H permite la adherencia a los receptores de superficie de ácido siálico de la célula huésped y facilitan su entrada. Es la proteína más frecuentemente involucrada en la variación antigénica. Los subtipos H5 y H7 pueden circular entre las aves por meses como formas muy leves de la enfermedad, hasta mutar a una forma muy patógena y de rápida dispersión (2-6,11).

Existen nueve variedades de NA, N1a N9, fundamentales en la penetración del virus. Los subtipos expresados en el humano son el N1 y N2. Esta enzima criba la unión entre el ácido N acetilneuramínico y la D-galactosa o D-galactosamina adyacente en el eritrocito. El mismo juega un importante papel al promover la liberación de viriones maduros a partir de una célula infectada (2-6,11).

EPIDEMIOLOGIA.

Hospederos naturales.

Los pájaros acuáticos salvajes, sobre todo miembros de las órdenes Anseriformes (los patos y los gansos) y Caradriformes (gaviotas), son portadores de la variedad completa de subtipos del virus A de la gripe, y así, constituyen probablemente el reservorio natural de todos los virus de la gripe A(2,11,12-15) .A pesar del criterio de que todas las especies de aves parecen ser susceptibles, ciertas especies domésticas de las aves de corral (pollos, pavo, aves de Guinea, codornices y faisanes) son especialmente vulnerables a las secuelas de la infección.

Los VAG no causan generalmente enfermedad en sus hospederos naturales. Allí, los virus permanecen en un estacionamiento evolutivo. Parece existir en un estado de tolerancia mutua y equilibrada entre huésped y virus, demostrado clínicamente por la ausencia de enfermedad y de replicación viral eficiente (2, 14,15).

Transmisión.

La gripe humana se transmite por la inhalación de microgotas y núcleos de las mismas por contacto directo y, tal vez, por contacto indirecto (fómites), con autoinoculación en las vías respiratorias altas o la mucosa conjuntival (2, 3, 6,11). No se ha determinado la eficacia relativa de las distintas vías de transmisión. En el caso de las infecciones por el virus de la gripe del tipo A (H5N1) en humanos, existen pruebas compatibles con la transmisión de las aves al ser humano y con una posible transmisión del medio ambiente al ser humano, así como pruebas limitadas e inconsistentes hasta la fecha, de transmisión de persona a persona (2, 3,11) (Figura 2).

Animal –Persona.

Para las infecciones por el virus A (H5N1), existe evidencia contundente de la transmisión de ave a humano, ya sea por el contacto directo con aves enfermas (al sacrificarlas, cocinarlas, jugar con ellas o comerlas sin el adecuado grado de cocción) o por haber tenido contacto con objetos contaminados

con sus deposiciones. Los pacientes afectados en este brote provenían de áreas rurales, donde las aves circulan libremente en las casas (2, 11, 16,17).

Se ha involucrado en el contagio a actividades tales como el desplume y la preparación de aves enfermas, la manipulación de gallos de pelea, los juegos con aves de corral, sobre todo con patos infectados asintomáticos, y el consumo de sangre de pato, o posiblemente, de aves poco cocinadas (6, 11,17).

Se ha observado transmisión a los felinos al alimentar con pollos infectados crudos a tigres y leopardos en los zoológicos de Tailandia (18,19) y a los gatos domésticos en condiciones experimentales (20). En esas condiciones, se constató transmisión entre felinos. Algunas infecciones podrían haberse iniciado por inoculación faríngea o gastrointestinal del virus.

Persona- Persona.

Se ha propuesto que la transmisión entre humanos es factible y se ha sugerido como mecanismo en algunos casos de pacientes que viven bajo el mismo techo. En Hong Kong, se sugirió esta posibilidad en una persona que tuvo contacto con un paciente infectado con H5N1, sin exposición a aves de corral (21).

En Tailandia en el 2004, se postuló de nuevo este mecanismo de transmisión en dos personas que enfermaron y cuyo único factor de riesgo demostrado fue el haber tenido contacto estrecho con una niña fallecida por infección con H5N1. En este caso, la niña que recibió el virus de un ave, estuvo al cuidado de su madre durante unos cinco días hasta que murió. Poco después, la madre se enfermó y murió también (22). Además, se reportó un probable caso de transmisión materno-fetal (11,23).

Recientemente la intensificación de la vigilancia de los contactos de los pacientes mediante ensayos de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) ha dado lugar a la detección de casos leves y de más infecciones en adultos mayores, así como de un aumento en el número y la duración de los brotes familiares detectados en el norte de Vietnam (11, 24,25) resultados que sugieren que las cepas locales del virus podrían estar adaptándose a los seres humanos.

No obstante, se necesitan estudios epidemiológicos y virológicos para confirmar estos hallazgos.

Hasta la fecha, el riesgo de transmisión nosocomial a los profesionales sanitarios ha sido escaso, incluso cuando no se aplicaban medidas de aislamiento adecuadas. Sin embargo, hasta el momento no contamos con una evidencia clara que implique transmisión efectiva persona a persona (11, 23, 26,27).

Del medio ambiente a las personas.

En vista de la supervivencia del virus de la gripe del tipo A (H5N1) en el medio ambiente, en teoría son posibles diversos modos de transmisión. La ingestión de agua contaminada al nadar y la inoculación intranasal o conjuntival directa durante la exposición al agua, son otros posibles modos de transmisión, como también lo es la contaminación de las manos con fómites infectados y la posterior autoinoculación (27). El difundido uso de las heces de aves de corral sin tratar como abono, es otro posible factor de riesgo (11).

CUADRO CLÍNICO.

Período de incubación.

El periodo de incubación de la gripe aviar A (H5N1) podría ser más largo que el de otras gripes humanas conocidas. En 1997, la mayor parte de los casos se produjeron entre dos y cuatro días después de la exposición(21); en informes recientes(22,24)se indican periodos similares, pero con intervalos de hasta ocho días .

Los intervalos entre caso y caso en los brotes domiciliarios han sido, por lo general, de entre 2 y 5 días, si bien el límite superior ha llegado a ser de 8 a 17 días, posiblemente debido a una exposición no identificada a animales infectados o a fuentes medioambientales (3,11).

El espectro clínico de la gripe A (H5N1) en los seres humanos se basa en descripciones de pacientes hospitalizados. La frecuencia de aparición de cuadros más leves, infecciones subclínicas y presentaciones atípicas (encefalopatía y gastroenteritis, etc) no se ha determinado, pero los casos publicados (1, 25, 28) indican que todos ellos se producen. La mayoría de los pacientes eran con anterioridad niños pequeños o adultos sanos (28).

Síntomas iniciales.

En la mayoría de los pacientes, los síntomas iniciales son fiebre alta (normalmente una temperatura superior a los 38°C) y un síndrome de tipo gripal con síntomas de vías respiratorias bajas (11). Sólo en ocasiones hay síntomas de vías respiratorias altas.

A diferencia de los pacientes con infecciones causadas por los virus de la gripe aviar del tipo A (H7), los pacientes con gripe aviar A (H5N1) no suelen presentar conjuntivitis. En algunos pacientes se han notificado también diarrea, vómitos, dolor abdominal, dolor pleurítico y hemorragias nasales y gingivales en las etapas iniciales de la evolución de la enfermedad (21, 24).

La diarrea líquida sin sangre ni signos inflamatorios parece ser más frecuente que en la gripe debida a virus humanos (11) y puede aparecer hasta una semana antes que las manifestaciones respiratorias (28). En un informe se describieron dos casos en los que las manifestaciones de presentación fueron una encefalopatía y un cuadro de diarrea, sin que hubiera síntomas respiratorios evidentes (28).

En los casos de infección por H9N2, en Hong-Kong, los síntomas fueron similares a una influenza clásica (21). En los Países Bajos, el brote por H7N7 se caracterizó por conjuntivitis, en 90% de los pacientes, y sólo 8% tenía síntomas respiratorios. La mayoría de los casos fueron leves, con la excepción de un veterinario que presentó neumonía intersticial con progresión a síndrome de dificultad respiratoria del adulto fatal (3).

Durante el brote de influenza aviar en Hong Kong en 1997, con el subtipo H5N1, los pacientes presentaron fiebre, cefalea, mialgia, odinofagia, tos y congestión nasal. Como manifestaciones poco comunes, aparecieron conjuntivitis y diarrea asociada con síndrome hemofagocítico (21).

En Vietnam, en el año 2004, las manifestaciones de la infección por H5N1 fueron de mayor gravedad, con fiebre, tos, diarrea en 70% de los casos y dificultad respiratoria (24).

En Tailandia, durante el mismo año, se manifestó por fiebre, tos, odinofagia, rinorrea, mialgia y dificultad respiratoria (22). La mayoría de los pacientes con subtipo H5N1 presentaron síntomas respiratorios de manera temprana, especialmente disnea y tos.

Casi todos los pacientes presentaron un cuadro clínico de neumonía, con presencia de infiltrados alveolares e intersticiales en la radiografía de tórax, en la primera semana después de la aparición de fiebre (Figura 3).

Evolución clínica.

Los síntomas de vías respiratorias bajas aparecen de forma precoz en el curso de la enfermedad y suelen estar presentes en el cuadro clínico inicial. En una de las series, la disnea apareció tras un periodo mediano de 5 días después del inicio de enfermedad intervalo: de 1 a 16(3,11).

Son frecuentes la dificultad respiratoria, la taquipnea y los crepitantes inspiratorios. La expectoración es variable y, en ocasiones, el esputo es sanguinolento. Prácticamente todos los pacientes presentan una neumonía clínicamente manifiesta, con alteraciones radiográficas como infiltrados difusos, multifocales o en parche, infiltrados intersticiales y consolidación segmentaria o lobular con broncogramas aéreos.

En uno de los estudios, las anomalías radiográficas aparecían tras un periodo mediano de 7 días después del inicio de la fiebre (intervalo: de 3 a 17) (11,22). En la ciudad de Ho Chi Minh (Vietnam), la consolidación multifocal con afectación de al menos dos zonas fue la anomalía más frecuentemente observada en el momento del ingreso hospitalario de los pacientes (24).

Los derrames pleurales son poco frecuentes. Los escasos datos microbiológicos de los que se dispone, indican que este proceso es una neumonía vírica primaria, por lo general sin sobreinfección bacteriana en el momento de la hospitalización. La progresión a insuficiencia respiratoria se ha asociado con la presencia de infiltrados bilaterales difusos con patrón en vidrio esmerilado y con la existencia de manifestaciones propias de un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (11).

En Tailandia (22), la mediana del tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y la aparición del SDRA fue de 6 días (intervalo: de 4 a 13).

El fracaso multiorgánico con signos de disfunción renal y en ocasiones de afectación cardíaca, incluso con cardiomegalia y taquicardias supraventriculares, fue frecuente (21, 24). Otras complicaciones fueron neumonía asociada al respirador, hemorragias pulmonares, neumotórax, pancitopenia, síndrome de Reye y síndrome séptico sin bacteriemia documentada (11).

MORTALIDAD.

La tasa de mortalidad de los pacientes hospitalizados fue elevada, aunque es probable que la tasa

global sea mucho menor(25).A diferencia de 1997, año en el que la mayor parte de los fallecimientos se produjeron en pacientes mayores de 13 años, la reciente gripe aviar A (H5N1) ha causado tasas de mortalidad elevadas en lactantes y niños pequeños.

La tasa de letalidad en Tailandia fue del 89% en los menores de 15 años. La muerte se produjo al cabo de un tiempo medio de 9 ó 10 días tras el inicio de enfermedad (intervalo: de 6 a 30) y la mayoría de los pacientes fallecieron de insuficiencia respiratoria progresiva (22). Antes de la muerte de seis personas en Hong Kong en 1997, oficialmente este virus sólo había causado víctimas entre los animales, hasta la fecha unos 200 millones de aves muertas o sacrificadas y el deceso de 129 personas es el saldo actual de la infección por gripe aviar, según informes difundidos por la Organización Mundial de la Salud (29).

SITUACION EN AMERICA.

Se estima que el virus cruzará el Atlántico en dos etapas, la primera de ellas en los próximos meses cuando aves selváticas provenientes de África occidental lleven el H5N1 a la región ártica. La segunda se producirá cuando los mismos pájaros, meses después, se desplacen hacia el Sur afectando primero el Norte y luego el Sur de Estados Unidos, por lo que se maneja la posibilidad de que el virus entre en los próximos seis a doce meses. Los expertos de la OPS participaron de una reunión informativa en el Congreso de Estados Unidos, en Washington, durante la cual se planteó que probablemente sea solo cuestión de tiempo la llegada del virus a Estados Unidos, debido a las rutas de las aves migratorias, se podría esperar que (el virus) entre en este país en el próximo otoño pues Australia, Estados Unidos y Canadá están en la línea de brotes de gripe aviar. El primer informe de aislamiento del virus de la gripe A en aves silvestres en Cuba fue en el año 1985 en aves silvestres autóctonas y migratorias en la provincia de Matanzas, Municipio Ciénaga de Zapata (30). En la actualidad no se ha identificado la circulación del virus de la influenza aviar. Sin embargo, existe el riesgo de introducción de la enfermedad para nuestro país, debido al fenómeno de las migraciones latitudinales que realizan las aves de Norteamérica, así como por el intenso intercambio comercial y de colaboración que mantiene con el mundo, el arribo permanente de turistas, viajeros, naves y aeronaves por diferentes puntos del territorio nacional. Por ello se mantiene un Sistema de Vigilancia de esta enfermedad de más de 20 años, el cual ha sido fortalecido en los últimos años. Asimismo, cuenta también con un Sistema de Vigilancia para la Influenza Humana.

La amenaza latente de una posible pandemia global de influenza, con sus repercusiones sociales y económicas obligan a los países a estar en alerta y desarrollar Planes de Contingencia que indiquen como actuar en situaciones de emergencia, por ello las autoridades sanitarias de Cuba han elaborado un Plan Único de Enfrentamiento con el propósito de minimizar los daños a la salud y a la sociedad por este fenómeno.

Si tenemos en cuenta que en caso de presentarse una pandemia, entre 15% y 35% de la población mundial podría verse afectada, es decir, que se presentarían de 500 a 1.253 millones de personas con síntomas leves; entre 8 751.601 millones de pacientes requerirían una consulta médica; entre 6,4 y 28,1 de millones de personas requerirían hospitalización; y habría entre 2 y 7,4 millones de muertes(3), la necesidad urgente de prepararnos para esta inminente pandemia es de vital importancia para nuestro país

Abstract

The avian influenza is a disease caused by the virus of influenza type A, pertaining to the Orthomyxoviridae family, about 200 of dead birds or sacrificed and death of 129 people it is the present balance of this infection by it. Taking into account the imminent breaking out in our continent and specially to Cuba, we decided to make this bibliographical review, for which purpose we consulted the data bases CUMED, LILACS, MEDLINE, WHOLIS and the localizer of health information LIS Cuba. In it, we expose in an updated way its main microbiological, epidemiologic, clinic characteristics and their present situation in the world. In addition the existence to the Cuban System of Monitoring for this disease and its strengthening, as well as the public social, economic repercussion and in the matter of health that would produce the arrival of what is already considered as the possible first pandemic of the present century.

Referencias Bibliograficas

1. Ayora Talavera G. Influenza: historia de una enfermedad. Rev Biomed. 1999; 10:57-61.
2. Harder TC, Werner O. Avian Influenza. En: Influenza Report 2006 [página en Internet]. Kamps BS, Preiser W Eds. 2006; (citado 6 Jun 2006). Disponible en: <http://www.influenzareport.com>
3. Roncancio Villamil GE. Influenza aviar: la gripe del pollo. Infectio 2005; 9(3): 139-147.
4. Treanor J. Influenza virus. En: Mandell G, Bennett J, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 6 ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p.2060-85.
5. Leonor J, Perret C, Dabanch J. Influenza: reemergencia de una antigua enfermedad y el potencial riesgo de una nueva pandemia. Rev Chil Infect. 2005; 22(1):75-88.
6. The Writing Committee of the World Health Organization (WHO). Consultation on Human Influenza A/H5. Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans. N Engl J Med. 2005; 353:1374-85.
7. Nicholson K, Wood J, Zambon M. Influenza. Lancet. 2003; 362:1733-45.
8. Tampuz A, Prabhu R, Smith T, Baddour L. Avian influenza: a new pandemic threat. Mayo Clin Proc. 2004; 79:523-30.
9. Barlett J, Hayden F. Influenza A (H5N1): Will it be the next pandemic influenza? Are we ready? Ann Intern Med. 2005; 143:460-2.
10. Moorman J. Viral characteristics of influenza. South Med J. 2003; 96:758-61.
11. Comité redactor de la reunión consultiva de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la gripe humana A/H5. Infección en seres humanos por el virus de la gripe aviar del tipo A (H5N1). N Engl J Med. 2005; 353:1374-85.
12. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. Microbiol Rev. 1992; 56: 152-79.
13. Webster RG, Hulse DJ. Microbial adaptation and change: avian influenza. Rev Sci Tech. 2004; 23: 453-65.
14. Webster RG, Peiris M, Chen H, Guan Y. H5N1 outbreaks and enzootic influenza. Emerg Infect Dis. 2006; 12: 3-8.
15. Widjaja L, Krauss SL, Webby RJ, Xie T, Webster RG. Matrix gene of influenza A viruses isolated from wild aquatic birds: ecology and emergence of influenza A viruses. J Virol. 2004; 78: 8771-9.
16. Mounts AW, Kwong H, Izurieta HS. Case-control study of risk factors for avian influenza A (H5N1) disease, Hong Kong, 1997. J Infect Dis. 1999; 180:505-8.
17. Bridges CB, Lim W, Hu-Primmer. Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998. J Infect Dis. 2002; 185:1005-10.
18. Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. Emerg Infect Dis. 2004; 10:2189-91.
19. Thanawongnuwech R, Amonsin A, Tantilertcharoen transmission of avian influenza H5N1. Emerg Infect Dis. 2005; 11:699-701.
20. Kuiken T, Rimmelzwaan G, van Riel D. Avian H5N1 influenza in cats. Science. 2004; 306:241.
21. Chan PK. Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. Clin Infect Dis. 2002; 34: Suppl: S58-S64.
22. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. Emerg Infect Dis. 2005; 11:201-9.
23. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). N Engl J Med. 2005; 352:333-40.
24. Hien TT, Liem NT, Dung NT. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. N Engl J Med. 2004; 350:1179-88.
25. World Health Organization. WHO intercountry-consultation: influenza A/H5N1 in humans in Asia: Manila, Philippines, 6-7 May 2005. (página en Internet) 2005 (Citado 2 Sep 2005). Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_7/en/

26. Katz JM, LimW, Bridges CB. Antibody response in individuals infected with avian influenza A (H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts. J Infect Dis. 1999; 180:1763-70.

27. BuxtonB Bridges C, KatzJM, Seto WH. Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. J Infect Dis 2000; 181:344-8.

28. Jong MD, Cam BV, Qui PT. Fatal Avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. N Engl J Med. 2005; 352:686-91.

29. Savón C, Goyenechea Hernández A; Yamnikova S; Lvov DK. Primer informe de aislamiento del virus de la gripe A en aves silvestres en Cuba Rev cubana hig epidemiol (serie en Internet) junio 1985 [citado 19 Jun 2006]; 23(3): 273-81. Disponible en: <http://www.infomed.sld.cu/servicios/aldia/view.php?idn=15889>.

Anexos

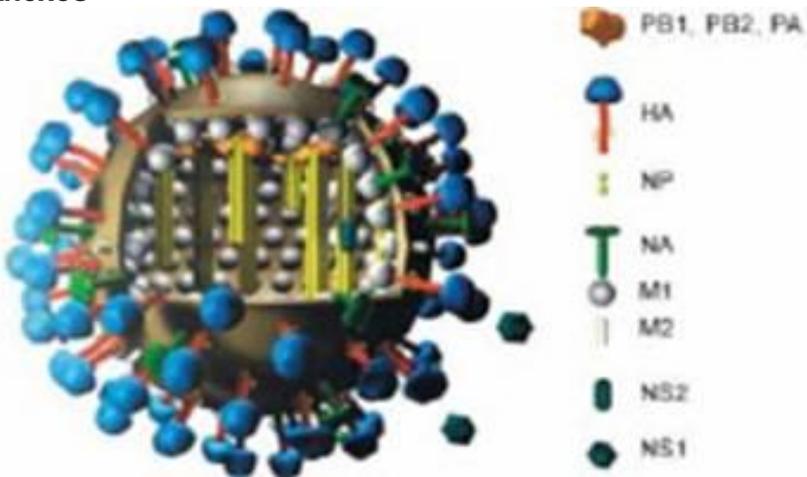
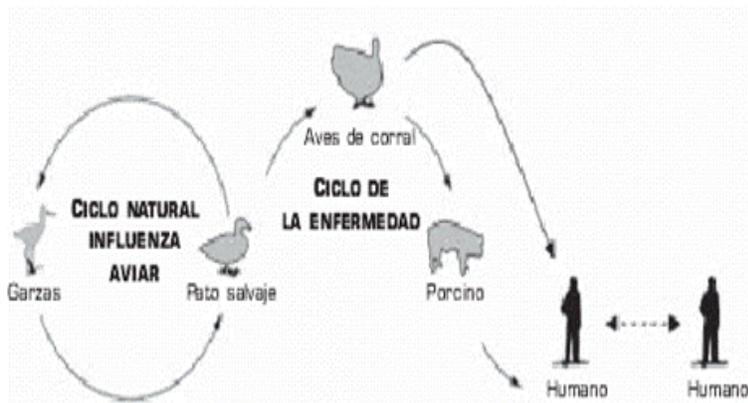


Figura 1

TRANSMISIÓN DEL VIRUS DE LA INFLUENZA AVIAR



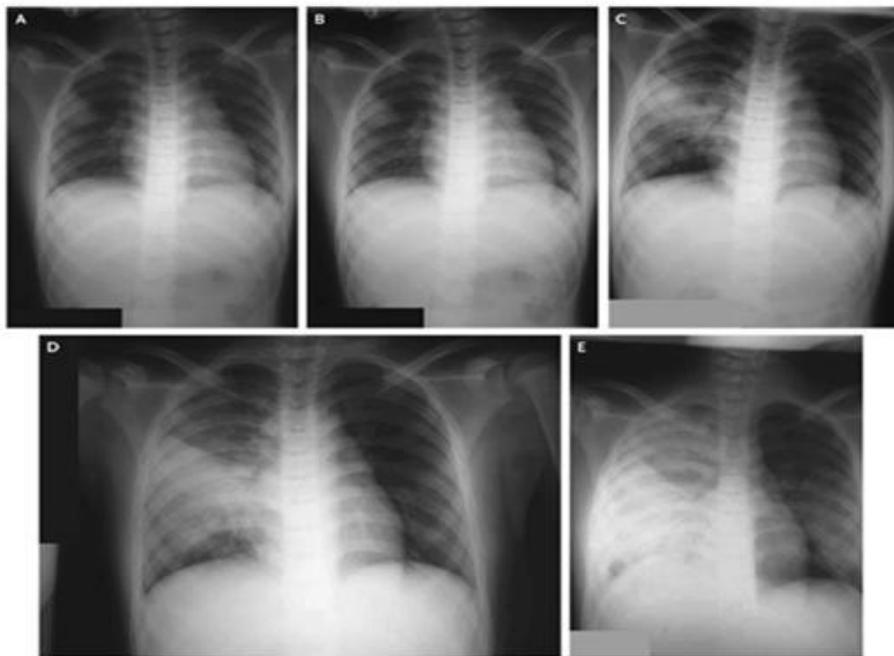


Figura 3. Radiografías seriadas de un paciente con gripe aviar. *N Engl J Med* 2005; 353(25):2667.