



Influenza (gripe)

Influenza (gripe) Inicio

Infección en seres humanos por el virus A(H5N1) de la influenza aviar altamente patógena en Chile

Actualizado el 17 de abril del 2023

Este anexo al [Informe técnico: Virus A\(H5N1\) de la influenza aviar altamente patógena](#), publicado originalmente el 17 de marzo del 2023, ofrece un resumen del caso y del análisis genómico del virus de la [primera infección por el virus H5N1 en humanos en Chile](#). El riesgo general para la salud humana asociado a los brotes de A(H5N1) en curso en aves silvestres y aves de corral no se ha modificado y permanece bajo en este momento.

El 29 de marzo del 2023, Chile notificó su primera infección en seres humanos por el virus A(H5N1) de la HPAI (forma altamente patógena de la influenza aviar). Este es el segundo caso en seres humanos del A(H5N1) jamás reportado en América del Sur, lo que incluye un caso de enero del 2023 notificado por Ecuador (1).

El paciente chileno era un hombre de 53 años de edad y la aparición de los síntomas se registró el 13 de marzo. Fue hospitalizado luego de enfermarse gravemente y continúa en aislamiento respiratorio bajo manejo multidisciplinario, con ventilación mecánica por neumonía.

Luego de ser hospitalizado el 22 de marzo, el paciente recibió tratamiento antiviral con oseltamivir y tratamiento antibiótico. Se detectó el A(H5) de la HPAI en aves silvestres y lobos marinos en la región de Antofagasta, en la costa norte de Chile, donde vivía el paciente (2). El posible contacto del paciente con aves silvestres, mamíferos marinos y/o exposiciones ambientales permanece bajo investigación. Los contactos cercanos del paciente han permanecido asintomáticos y han dado negativo para los virus de influenza, lo que indica que no se produjo ningún contagio conocido entre personas (2).

El Centro Nacional de Influenza de Chile (Instituto de Salud Pública) y la División de Influenza/CDC han secuenciado y analizado genéticamente el ARN viral obtenido de una muestra de lavado bronquialveolar del paciente. Se identificó que el virus tiene HA del clado 2.3.4.4 y se determinó que constituye el mismo genotipo que se ha detectado en la mayoría de las aves silvestres en América del Sur, lo que indica que no existe evidencia de reagrupamiento genético en comparación con los virus A(H5N1) que predominan en aves de América del Sur. El virus era 99 % idéntico a muchos de los virus identificados en las aves silvestres infectadas por el virus A(H5N1) en Chile. En general, el análisis genómico del virus en esta muestra no cambia la evaluación de riesgo de los CDC con relación a los virus A(H5) de la influenza aviar del clado 2.3.4.4b. El riesgo general para la salud humana asociado a los brotes de A(H5) en curso en aves silvestres y aves de corral permanece bajo.

El gen de la hemaglutinina (HA) codifica una de las dos glicoproteínas de superficie y es fundamental para la especificidad de especie porque es responsable de la unión del virus y la fusión con las células hospedadoras. El análisis de este gen de la HA muestra que está estrechamente relacionado con los virus A(H5) de la influenza aviar en la HA del clado 2.3.4.4b y que carece de cambios en los aminoácidos que mejoren el reconocimiento de los receptores de mamíferos o la fusión de la membrana viral con las membranas endosómicas hospedadoras. La HA también es el objetivo principal de los anticuerpos neutralizantes provocados por la infección o la vacunación, y la HA del virus de esta muestra está muy estrechamente relacionada (identidad del 99 %) con los virus candidatos para la vacuna prepandémica similares al A/Astracán/3212/2020 (p. ej., IDCDC-RG71A (3)) que está disponible para los fabricantes de vacunas. Hay solo tres cambios de aminoácidos (es decir, L104M, L115Q, V210A) entre la HA del virus del caso chileno y la vacuna candidata similar al A/Astracán/3212/2020, y no están en los principales epítopos antigénicos, lo que sugiere fuertemente que los anticuerpos provocados por la vacuna similar al A/Astracán/3212/2020 podrían tener buena reactividad cruzada —y, por lo tanto, protección— contra este virus.

El gen de la neuraminidasa (NA) codifica la otra proteína superficial del virus. El papel principal de la NA es liberar nuevos viriones de la progenie de una célula infectada mediante la escisión enzimática de los receptores de ácido siálico, lo que ayuda a que el virus se propague a las células no infectadas dentro de un organismo hospedador infectado. La actividad enzimática de la NA es inhibida por

una clase de medicamentos antivirales que están aprobados por la FDA para el tratamiento de la influenza (es decir, inhibidores de la NA). El análisis del gen N1 de la NA de la muestra de Chile no mostró ningún indicador presunto o conocido de menor susceptibilidad a esta clase de antivirales (es decir, oseltamivir). Además, la NA tiene un tallo de longitud total que concuerda con el de los virus que circulan naturalmente en las aves silvestres. En brotes y zoonosis anteriores de A(H5N1), la región del tallo de la NA a menudo presentaba eliminaciones (p. ej., una eliminación de 20 aminoácidos en las posiciones 49-68 relacionada con A/ganso/Guangdong/1/1996) que mejoran la replicación y/o patogénesis en aves de corral terrestres y ratones (4-6).

También se realizó el análisis de los otros segmentos de genes (PB2, PB1, PA, NP, M, NS). No se encontraron marcadores presuntos o conocidos de menor susceptibilidad a compuestos antivirales que apunten a PA (es decir, baloxavir marboxil) o M2 (es decir, amantadina, rimantadina).

Además de la HA y NA, el complejo de transcripción y replicación de ARN (PB2, PB1, PA, NP) también tiene determinantes específicos de especie que afectan la replicación eficiente en seres humanos y otros mamíferos, particularmente la proteína básica de polimerasa 2 (PB2). El PB1, PA y NP carecían de marcadores de adaptación a mamíferos. El PB2 de esta muestra tenía dos cambios en comparación con los genes del PB2 que suelen encontrarse en los virus A(H5N1) que circulan en aves silvestres. Se detectó una sustitución del PB2-D701N y se entiende que está asociada a la adaptación a mamíferos porque mejora la actividad de la polimerasa del ARN y la eficiencia de replicación en las células de mamíferos; con base en estudios experimentales en ratones, cobayos y hurones, tiene el potencial de afectar la patogénesis y la transmisión en mamíferos infectados (7-11). La sustitución PB2 D701N se ha identificado previamente en casos de A(H5N1) en seres humanos sin evidencia de transmisión posterior entre seres humanos (12) así como también en casos de A(H5N6) del clado 2.3.4.4b en seres humanos (13). El otro cambio de PB2 fue Q591K; esta sustitución se ha identificado con menos frecuencia y también se asocia a una mayor eficiencia de replicación en células de mamíferos y a una mayor patogénesis en ratones infectados experimentalmente (14, 15). Este cambio también se ha identificado en casos en seres humanos de A(H5N1) en el pasado. La combinación de sustituciones PB2 de Q591K y D701N se ha detectado previamente en virus zoonóticos A(H7N9) aviares (16). Es importante destacar que estas dos sustituciones no suelen registrarse en genes PB2 estrechamente relacionados en virus que circulan en aves silvestres y aves de corral en el área circundante de Chile, lo que sugiere fuertemente que fueron adquiridos en el paciente durante el curso de la enfermedad. Los virus pueden sufrir cambios en un organismo hospedador mientras se replican luego de la infección, y no es inusual ni resulta sorprendente que los virus A(H5N1) sufran estos y otros cambios en el gen de la polimerasa en pacientes que experimentan una infección prolongada y un cuadro grave de la enfermedad.

Los productos proteicos de los genes M (M1 y M2) y NS (N1 y N2) carecían de marcadores asociados a la adaptación a mamíferos. En conjunto, los análisis epidemiológicos y genómicos virales detectaron que este caso representa un evento zoonótico único, y que aunque la HA carecía de cambios que podrían mejorar la transmisión a los mamíferos, adquirió sustituciones en PB2 que probablemente mejoraron la replicación en los mamíferos, lo que significa que debemos permanecer atentos y caracterizar los virus zoonóticos.

Referencias:

1. Bruno A, Alfaro-Nunez A, Mora D, Armas R, Olmedo M, Garces J, Munoz-Lopez G, Garcia-Bereguian MA. 2023. First case of human infection with highly pathogenic H5 avian influenza virus in South America: a new zoonotic pandemic threat for 2023? J Travel Med doi:10.11/jtm/taad032.
2. Organización Mundial de la Salud. 2023. Human infection caused by Avian Influenza A (H5) - Chile. . <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON453> . Consultado
3. Organización Mundial de la Salud. 2023. Summary of status of development and availability of A(H5) non-A(H5N1) candidate vaccine viruses and potency testing reagents. [https://www.who.int/publications/m/item/a\(h5\)-non-a\(h5n1\)—northern-hemisphere-2023-2024](https://www.who.int/publications/m/item/a(h5)-non-a(h5n1)—northern-hemisphere-2023-2024) . Consultado
4. Stech O, Veits J, Abdelwhab EM, Wessels U, Mettenleiter TC, Stech J. 2015. The Neuraminidase Stalk Deletion Serves as Major Virulence Determinant of H5N1 Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses in Chicken. Sci Rep 5:13493.
5. Naguib MM, Arafa AS, El-Kady MF, Selim AA, Gunalan V, Maurer-Stroh S, Goller KV, Hassan MK, Beer M, Abdelwhab EM, Harder TC. 2015. Evolutionary trajectories and diagnostic challenges of potentially zoonotic avian influenza viruses H5N1 and H9N2 co-circulating in Egypt. Infect Genet Evol 34:278-91.
6. Zhou H, Yu Z, Hu Y, Tu J, Zou W, Peng Y, Zhu J, Li Y, Zhang A, Yu Z, Ye Z, Chen H, Jin M. 2009. The special neuraminidase stalk-motif responsible for increased virulence and pathogenesis of H5N1 influenza A virus. PLoS One 4:e6277.
7. Li Z, Chen H, Jiao P, Deng G, Tian G, Li Y, Hoffmann E, Webster RG, Matsuoka Y, Yu K. 2005. Molecular basis of replication of duck H5N1 influenza viruses in a mammalian mouse model. The Journal of Virology 79:12058-12064.
8. Gabriel G, Abram M, Keiner B, Wagner R, Klenk HD, Stech J. 2007. Differential polymerase activity in avian and mammalian cells determines host range of influenza virus. J Virol 81:9601-4.
9. Steel J, Lowen AC, Mubareka S, Palese P. 2009. Transmission of influenza virus in a mammalian host is increased by PB2 amino acids 627K or 627E/701N. PLoS Pathog 5:e1000252.

10. Gao Y, Zhang Y, Shinya K, Deng G, Jiang Y, Li Z, Guan Y, Tian G, Li Y, Shi J, Liu L, Zeng X, Bu Z, Xia X, Kawaoka Y, Chen H. 2009. Identification of amino acids in HA and PB2 critical for the transmission of H5N1 avian influenza viruses in a mammalian host. PLoSPathog 5:e1000709.

11. Zhou B, Pearce MB, Li Y, Wang J, Mason RJ, Tumpey TM, Wentworth DE. 2013. Asparagine substitution at PB2 residue 701 enhances the replication, pathogenicity, and transmission of the 2009 pandemic H1N1 influenza A virus. PLoS ONE 8:e67616.

12. Le QM, Ito M, Muramoto Y, Hoang PV, Vuong CD, Sakai-Tagawa Y, Kiso M, Ozawa M, Takano R, Kawaoka Y. 2010. Pathogenicity of highly pathogenic avian H5N1 influenza A viruses isolated from humans between 2003 and 2008 in northern Vietnam. J Gen Virol 91:2485-90.

13. Zhu W, Li X, Dong J, Bo H, Liu J, Yang J, Zhang Y, Wei H, Huang W, Zhao X, Chen T, Yang J, Li Z, Zeng X, Li C, Tang J, Xin L, Gao R, Liu L, Tan M, Shu Y, Yang L, Wang D. 2022. Epidemiologic, Clinical, and Genetic Characteristics of Human Infections with Influenza A(H5N6) Viruses, China. Emerg Infect Dis 28:1332-1344.

14. Yamada S, Hatta M, Staker BL, Watanabe S, Imai M, Shinya K, Sakai-Tagawa Y, Ito M, Ozawa M, Watanabe T, Sakabe S, Li C, Kim JH, Myler PJ, Phan I, Raymond A, Smith E, Stacy R, Nidom CA, Lank SM, Wiseman RW, Bimber BN, O'Connor DH, Neumann G, Stewart LJ, Kawaoka Y. 2010. Biological and structural characterization of a host-adapting amino acid in influenza virus. PLoS Pathog 6:e1001034.

15. Mashaal D, Mahmoud SH, Muller C, Abo Shama NM, Kamer AA, Abdelaziz AA, Ali MA, Pleschka S, Mostafa A. 2022. Differential Impact of Specific Amino Acid Residues on the Characteristics of Avian Influenza Viruses in Mammalian Systems. Pathogens 11.

16. Chen GW, Kuo SM, Yang SL, Gong YN, Hsiao MR, Liu YC, Shih SR, Tsao KC. 2016. Genomic Signatures for Avian H7N9 Viruses Adapting to Humans. PLoS One 11:e0148432.

Reconocimiento:

Agradecemos al Centro Nacional de la Influenza de Chile por su excelente trabajo en la identificación, respuesta, comunicación y divulgación de los datos de la secuencia genómica en una base de datos de acceso público.

Última revisión: 17 de abril del 2023

Error al procesar el archivo SSI