

Alto Tuntus esta poblada por aproximadamente 435 personas de la etnia Aguaruna, cuyo idioma es el awajun, muy pocos entienden castellano. Es una población mayoritariamente joven puesto que 57% tiene menos de 15 años y el habitante de más edad tiene 61 años.

El caso índice fue un adolescente que inició su enfermedad el ocho de diciembre, que tenía el antecedente de haber salido de su comunidad y haber recorrido una trocha por selva no habitada, ocho días antes. Luego de una enfermedad de cinco días caracterizada por fiebre, ictericia y hemorragia fallece el 12 de diciembre. El análisis de la curva epidémica revelaría una enfermedad propagada por vector. Una característica resaltante del brote es que afectó a niños y jóvenes. Desde el inicio del brote, ocho de diciembre al siete de enero, se reportaron 106 pacientes que requirieron atención médica, todos ellos febriles; de estos, 33 desarrollaron ictericia, 20 manifestaciones hemorrágicas y diez fallecieron. La tasa de ataque fue de 24%, los resultados de la encuesta serológica realizada revelaron el número de personas infectadas sintomáticas y asintomáticas.

Lo resaltante de los resultados preliminares es que se halló especímenes de mosquitos del género *Sabethes* y *Haemagogus* en los domicilios, en el peridomicilio y en el bosque cercano a las viviendas, no se hallaron monos y no hubo información sobre epizootias ocurridas en la zona. También se logró capturar especímenes de roedores silvestres, marsupiales y se obtuvo muestras de aves de corral, canes y cerdos. El análisis de las muestras obtenidas será útil para describir la cadena de transmisión del brote, pero, por lo hallado hasta el momento el brote habría ocurrido dentro de la comunidad.

El patrón de asentamiento disperso (tradicional) coadyuvó para no propagar la epidemia de manera total a la población.

## PATOGENIA DE LA INFLUENZA

### Gabriela Minaya<sup>1</sup>

Todos los virus de la gripe tipo A, incluidos los estacionales, son genéticamente lábiles y se adaptan bien para eludir las defensas del huésped. Su genética cambia conforme se va replicando en el hombre y en los animales, y la cepa inicial se ve reemplazada por una nueva variante antigénica; de ese modo, el virus evoluciona a un nuevo virus frente al cual la población no está inmunizada. Eso explicaría la evolución de la infección por estos virus durante períodos, con brotes de pandemia periódicos, separados por varios de endemias y epidemias, a medida que la población diana va creando nuevos anticuerpos y se inmuniza.

Con respecto al virus de la gripe, se sabe que hay varios genes virales que modulan su virulencia. En las cepas de virus de la gripe con alta patogenicidad en humanos, como los virus H5N1 aislados recientemente de casos letales, o como los virus humanos de 1918; cabe destacar como determinantes de alta patogenicidad los genes que codifican la hemaglutinina (HA), la neuraminidasa (NA), la proteína no estructural NS1 y la polimerasa. Los receptores celulares de los virus de la gripe son residuos de ácido siálico que se encuentran en glicoproteínas y glicolípidos de la membrana celular y están presentes en todas las células. La HA del virus es responsable de la unión al receptor, mediante un sitio de reconocimiento específico y conservado que se encuentra en su región globular externa. Por su parte, la NA también puede reconocer el receptor mediante un sitio análogo y además, es capaz de romper la unión del ácido siálico a las glicoproteínas celulares, por lo que puede liberar el virus de la superficie celular. Los viriones adheridos a la superficie celular son internalizados por endocitosis, es decir median-

<sup>1</sup> Centro Nacional de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud.

te formación de vesículas que los contienen en su interior. La liberación de las vRNPs virales al citoplasma celular requiere la fusión de la membrana vesicular y la del virus, un paso esencial dependiente de la HA y de la acidificación de la vesícula.

La HA cambia drásticamente su conformación a pH ácido e induce la fusión de las membranas. Además, en estas condiciones el canal iónico M2 (proteína que constituye el canal iónico dependiente del pH del medio) permite la acidificación del interior del virión, hecho que contribuye a la disociación de las vRNPs virales de la estructura de proteína M1 (membrana matriz que es el soporte estructural del virus) que las rodea.

Además de las proteínas citadas, los virus gripales tipo A expresan otras proteínas importantes para su replicación o su interacción con el huésped, que no están en la partícula viral: La proteína NS1 une RNA de doble cadena, modula la replicación viral y es esencial para bloquear la respuesta celular a la infección, que está mediada por interferón. La proteína PB1-F2 parece modular la apoptosis o muerte celular programada como consecuencia de la infección.

Una vez que las vRNPs son liberadas en el citoplasma, éstas son transportadas rápidamente al núcleo celular, donde tienen lugar tanto su transcripción para generar los RNA mensajeros (mRNAs) virales como su replicación. En una primera etapa, la polimerasa asociada a cada RNP genera mRNAs, cuya traducción es esencial para continuar la infección. Ello es debido a que las nuevas proteínas virales son necesarias para producir la replicación de las vRNPs. El primer paso de replicación consiste en la generación de RNPs complementarias (cRNPs) a las que entraron en la célula, es decir, son estructuralmente similares pero su RNA tiene la polaridad positiva. Estas cRNPs son intermediarios en la replicación cuya función es servir de molde para la posterior producción de grandes cantidades de vRNPs idénticas a las paternas.

Es importante destacar que la replicación de cada uno de los ocho tipos de vRNPs virales es independiente, por lo que vRNPs provenientes de dos virus que infecten la misma célula pueden mezclarse en la progenie viral resultante de la infección.

Las nuevas vRNPs generadas por replicación son primero exportadas desde el núcleo al citoplasma celular y posteriormente transportadas cerca de la membrana plasmática celular. Independientemente, los mRNAs correspondientes a la HA y NA son traducidos y las proteínas correspondientes son procesadas y transportadas a regiones específicas de la membrana denominadas *rafts*. La interacción de la proteína M1 con las regiones citoplásmicas de HA y NA, por un lado, y con las nuevas vRNPs por otro, permite la formación de nuevos viriones que se liberan al medio por gemación.

En cada partícula viral está presente una copia de cada tipo de vRNP y su asociación específica viene determinada por interacciones entre secuencias de empaquetamiento que existen en cada uno de los segmentos de RNA. Para que los viriones liberados sean infecciosos, han de ser activados por proteólisis en su HA. Esta glicoproteína posee una secuencia de activación que ha de ser cortada por una proteasa celular para que la HA pueda inducir la fusión de membranas en un ciclo posterior de infección. La secuencia de activación es variable de unas cepas virales a otras, lo que permite que sean activadas por diferentes proteasas celulares. Cuando esta secuencia puede ser procesada por proteasas ubicuas, el virus puede replicar en cualquier tipo celular y por ello puede propagarse a distintos tejidos en el animal infectado. Si la secuencia de activación sólo puede ser procesada por proteasas específicas el rango de tejidos donde el virus puede multiplicarse es más limitado. Los virus de la gripe de alta patogenicidad en aves se caracterizan por la presencia de una secuencia de activación en su HA que es reconocida por proteasas ubicuas.

Las cepas gripales A, incluidos todos los subtipos, pueden intercambiar o recombinar su material genético y fusionarse, formando un nuevo subtipo distinto de los dos virus originales. Así, los virus de la gripe humana y aviar pueden intercambiar genes cuando una persona está simultáneamente infectada con virus de ambas especies. Por tanto, si la cepa H5N1 se combina con otra cepa gripal tipo A dentro de un mismo portador puede crear una mutación capaz de reproducirse y transmitirse entre humanos, con la mortalidad de la gripe aviar y la facilidad de contagio de la gripe convencional. Este intercambio de genes y recombinación genética podría producirse con gran facilidad en los cerdos, muy susceptibles a la infección por virus humanos y aviares, y considerados potenciales «tubos de ensayo».

También debemos mencionar que la respuesta inmune innata a influenza A (H5N1) puede contribuir a la patogénesis de la enfermedad ya que recientemente se han encontrado niveles altos de mediadores inflamatorios (Interleukina -6, interleukina-8, interleukina-1 $\alpha$  y monocito ligado a la proteína 1) en pacientes con influenza aviaria que fallecieron frente a los que sobrevivieron. Esta respuesta inflamatoria puede ser la responsable, en parte del síndrome de sepsis, ARDS y falla orgánica múltiple observada en muchos pacientes.

## LA ÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**Javier Vargas H**<sup>1</sup>

El viernes 04 de marzo de 2006 se clausuró en Lima, el seminario taller Ensayos Clínicos, organizado por la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica del Instituto Nacional de Salud, el cual estuvo a cargo del profesor Jesús Frías Iniesta, destacado investigador del Hospital Universitario La Paz, de la Universidad Autónoma de Madrid. Uno de los

temas más destacados del evento fue la ética en la investigación clínica.

En la conferencia se recordó que la bioética es una disciplina relativamente nueva y que el objeto de su práctica, originalmente basada en una concepción paternalista que tenía al médico como responsable del cuerpo de sus pacientes, ha evolucionado a la concepción del derecho fundamental de las personas. Sin embargo, este cambio no ha sido fácil, pues ha significado un doloroso aprendizaje para la humanidad, que tuvo un hito significativo en los experimentos a que fueron sometidos los prisioneros de los campos de concentración nazis y que dio origen al Código de Nuremberg.

El Código de Nuremberg de 1947 reconoce como derecho fundamental de los sujetos que participan en las investigaciones, su voluntad de hacerlo, libre de coacción y con plena comprensión del procedimiento en el que participan, y señala la obligación de los investigadores y de la sociedad, de garantizar que el conjunto de procedimientos que se ejecuten no causen molestias, daño y mucho menos la muerte de los participantes. El estado actual iniciado con el Código de Nuremberg, ha dado lugar al reconocimiento universal de los principios de la bioética: autonomía o respeto por las personas, beneficencia, no maleficencia y justicia. Actualmente, los retos de la ética en la investigación clínica son la aplicación de los principios de la bioética en la práctica y aparecen como fundamentales los comités de ética. Las guías de buenas prácticas clínicas brindan pautas para regular la composición, funciones y operaciones de los comités de ética.

El Perú, desde el año 2004 cuenta con una Red Nacional de Comités de Ética en Investigación (REDCEI) y este seminario taller fue un espacio importante para conocer el desarrollo de la ética en la investigación clínica en el mundo y contrastarla con su avance en el país.

<sup>1</sup> Oficina General de Información y Sistemas. Instituto Nacional de Salud.