

La influenza aviar: una enfermedad en constante evolución

Natalia Majo Masferrer

Profesora titular del Departamento de Sanidad y Anatomía Animales de la Universitat Autònoma de Barcelona y Responsable del Programa de Sanidad Animal (CRESA) del Instituto de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries (IRTA)

La influenza aviar (IA) o “gripe aviar” es una enfermedad viral aguda que afecta las aves de corral y está causada por el virus de influenza tipo A. Los virus de influenza A (género *Alphainfluenzavirus*, familia *Orthomyxoviridae*) tienen un genoma formado por una molécula de ARN de cadena simple, segmentado, lo cual le confiere una gran capacidad de diversificación mediante recombinación de los distintos segmentos genómicos. Los virus de influenza A se agrupan en diversos subtipos en base a la antigenicidad de dos de sus proteínas de superficie: la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA). En la actualidad, se conocen 18 tipos diferentes de HA y 11 tipos de NA, de los cuales la gran mayoría (16 HA y 9 NA) han sido aislados en aves.

Las aves acuáticas silvestres, como los patos, gansos, son el gran reservorio natural de los virus de influenza A y la mayoría de subtipos víricos se han detectado en estas especies. Estas aves pueden propagar el virus asintóticamente y transmitirlo a aves domésticas que, eventualmente, pueden desarrollar una enfermedad sistémica y letal. Los virus de IA se clasifican, además, como de baja o alta patogenicidad, lo que indica su capacidad para producir enfermedad en las aves. Clásicamente, los virus de la influenza aviar de baja patogenicidad (LPAIV, del inglés *Low Pathogenicity Avian Influenza Virus*) eran comunes en aves silvestres de todo el mundo. Como hemos comentado, en la mayoría de casos, estos virus no causan ningún tipo de sintomatología en este tipo de aves, pero algunas cepas, especialmente de los subtipos H5 y H7, pueden infectar aves domésticas y mutar, adquiriendo algunos aminoácidos básicos en el punto de escisión de la HA y volviéndose altamente letales (HPAIV, del inglés *Highly Pathogenicity Avian Influenza Virus*).

Esta dinámica ha ido cambiando en los últimos años y, de hecho, a partir de los 2000 el número de especies de aves silvestres afectadas por HPAIV ha ido en aumento, así como también el número de brotes y la expansión territorial de esta enfermedad. Esto es

debido a la aparición, a finales de los noventa, de la cepa HPAI H5N1 en China. El virus HPAI H5N1, linaje Goose/Guandong (gs/Gd), emergió en 1996, causando grandes mortalidades en aves silvestres en Asia y también afectación a humanos, con 19 casos reportados. Posteriormente, y a través de aves migratorias llegó a Europa y empezó a circular de forma masiva y diversificarse en más de diez clados filogenéticos que, a su vez, se recombinaron con cepas LPAIV. En la última década, el clado 2 y más concretamente el 2.3.4.4.b, ha emergido como el clado predominante, causando grandes episodios de mortalidad tanto en aves silvestres como domésticas en Asia, Europa, África y últimamente también en las Américas. Más recientemente, desde finales del 2021, los virus H5N1 circulantes, aún pertenecientes al clado H5 2.3.4.4.b, no solo están expandiendo el rango de aves silvestres que afectan, sino que también han causado importantes episodios de mortalidad en mamíferos silvestres terrestres, como zorros, mapaches y osos, y mamíferos marinos. Esta circulación de virus en el medio natural supone un riesgo mayúsculo que trasciende propiamente a la industria avícola, y hace que esta enfermedad vírica se convierta en un problema de preservación de la biodiversidad y, en última instancia, también de salud pública.

¿CUÁL ES LA DINÁMICA DE LA INFECCIÓN DE LOS VIRUS DE INFLUENZA AVIAR EN ANIMALES?

Los virus de IA se propagan rápidamente por contacto directo entre aves, ya que el virus se excreta en grandes cantidades por saliva, secreciones mucosas y heces. También puede transmitirse a través de un ambiente, superficies o material contaminados. Estos virus pueden sobrevivir durante varios días en alimentos, agua, suelo, aves muertas, huevos o materiales de la yacija de las granjas. Además, muy recientemente, se ha demostrado que las plumas también contribuyen a la replicación viral de los HPAIV y son una fuente probable de material infeccioso ambiental. Esta ruta de excreción podría tener un gran impacto en la ecología

de los virus de IA, facilitando las infecciones por vía aérea y promoviendo una infectividad viral prolongada y una transmisión viral a larga distancia entre granjas avícolas.

En el caso de los mamíferos, la hipótesis más probable de los casos reportados en los últimos años de infección con H5N1, es que se trate de casos puntuales asociados al contacto o la ingesta de aves enfermas o muertas. Aun así, en algunos episodios de elevada mortalidad asociados a esta misma cepa vírica, como el brote detectado en una granja de visones en Galicia en octubre del 2022, o los brotes en leones marinos en las costas sudamericanas durante el 2023, no se descarta la transmisión entre individuos de la misma especie, lo que supone una cierta adaptación del virus a los mamíferos.

Una vez se infectan con HPAIV, las aves sufren una rápida viremia y la diseminación del virus de forma sistémica, es decir, en prácticamente todos los órganos y tejidos, como el pulmón, el corazón, el páncreas, el pulmón o el riñón. Pero el órgano más afectado y que determina en gran medida los signos clínicos asociados a esta infección es el sistema nervioso central. La mayoría de HPAIV son altamente neurotrópicos y son capaces de infectar y replicarse masivamente en neuronas y otras células del tejido nervioso (*figura 1*). La vía de entrada de los HPAIV en el sistema nervioso de las aves es principalmente la vía hematogena. Se ha descrito que, tras la viremia, los HPAIV son capaces de dañar rápidamente la barrera hematoencefálica y diseminarse por todo el sistema nervioso central, provocando signos clínicos nerviosos y finalmente la muerte. Curiosamente, los casos de infección con la cepa H5N1 que se han observado en mamíferos, tanto terrestres como marinos, en los últimos años, también presentan una marcada afectación del sistema nervioso central, lo cual no se había descrito hasta el momento en infecciones previas con virus de IA en mamíferos.

MONITORIZACIÓN Y CONTROL DE LA INFLUENZA AVIAR EN ANIMALES

El incremento de los brotes de virus de IA en estos últimos años ha puesto de relieve la importancia de detectar y notificar tempranamente cualquiera de

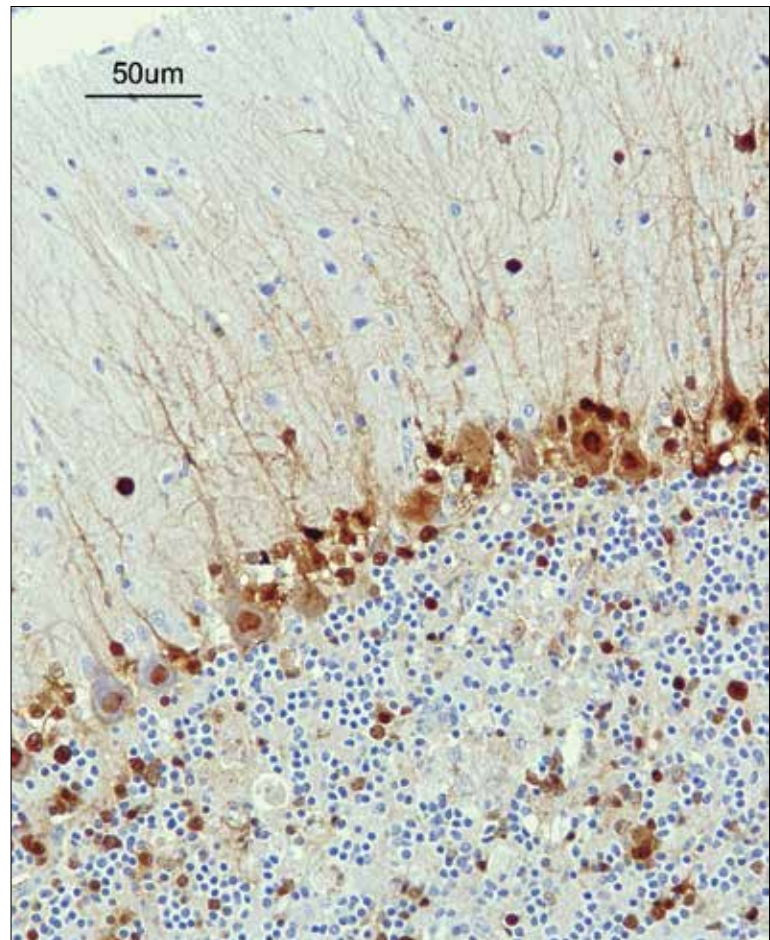


Figura 1

Imagen microscópica del sistema nervioso central (cerebelo) de un ave infectada experimentalmente con HPAIV en la que se observa presencia de antígeno vírico (coloración marrón) en células nerviosas infectadas.

los signos clínicos que se asocian a esta infección, sobre todo en aves de granja, con el fin de realizar un diagnóstico precoz que pueda ser crucial para establecer medidas para prevenir la diseminación del virus dentro de una granja y, lo que es más importante, a otras granjas o a otros animales silvestres que puedan estar en contacto. La legislación de la UE, particularmente la Ley de Salud Animal – Reglamento (UE) 2016/429, estableció normas sobre la vigilancia, el control y la erradicación de la influenza aviar, y la mayoría de los países europeos disponen de planes de vigilancia activa y pasiva, alerta y control de la gripe aviar, tanto en aves domésticas como silvestres (*figura 2*). La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), en colaboración con el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC), el laboratorio de referencia de la UE (EURL) sobre influenza aviar y las autoridades de los Estados miembros afectados, publica informes de monitoreo trimestrales basados



Figura 2

Aislamiento y monitorización de virus de influenza aviar en huevos embrionados.

en notificaciones oficiales de brotes de países y datos adicionales proporcionados por los Estados miembros afectados, sobre la IA en Europa y a nivel global. Estos informes incluyen análisis de: i) Riesgo de introducción y propagación de HPAI en Europa, ii) Brotes de HPAI y LPAI en Europa y otros continentes, iii) Medidas de prevención y control que se están aplicando y iv) Características de las granjas avícolas afectadas. En el último informe trimestral, que corresponde al tercer cuatrimestre del 2023 (septiembre-diciembre), se notificaron 88 brotes de HPAI en aves domésticas y 175 en aves silvestres en 23 países de Europa. En comparación con años anteriores, el aumento del número de detecciones del HPAIV en aves acuáticas se retrasó, posiblemente debido a un inicio más tardío de la migración otoñal de varias especies de aves silvestres. Con respecto a los mamíferos silvestres, se han visto casos aislados en Europa en lince, nutrias o focas, pero la mayor afectación se ha descrito en Sudamérica, con mortalidades nunca vistas de elefantes y leones marinos en las costas de Brasil, Uruguay y Argentina. Además,

muy recientemente se ha detectado el primer caso de infección por H5N1 en la Antártida, concretamente en págalos antárticos. Previamente, durante el mes de enero de este mismo año, se había detectado ya este virus como causante de mortalidad en pingüinos antárticos en las islas Falklands (zona subantártica), y desde donde se describió por primera vez una mayor propagación a aves y mamíferos silvestres en la región antártica.

El control de HPAI en granjas avícolas en Europa se basa en una combinación de estrategias, siendo las medidas de bioseguridad para impedir el contacto de aves silvestres con las aves domésticas, pero también la vigilancia basada en el riesgo y el diagnóstico temprano, las más efectivas. En Europa, una vez detectado un brote en una granja avícola, la principal medida de control es el sacrificio y eliminación de todas las aves y la destrucción y descontaminación de todo el material que ha estado en contacto con ellas, así como la monitorización de las granjas próximas y la prohibición de movimientos de animales en un área determinada alrededor de la granja afectada, entre otras medidas. Recientemente, la vacunación en granja se ha añadido como una herramienta de gestión en algunos brotes. Debido al cambio en la epidemiología del virus

y el costo económico y social del sacrificio de millones de aves, la vacunación de explotaciones avícolas se está implementando en estos últimos meses por primera vez en algunos países europeos como Francia y los Países Bajos.

LA GRIPE AVIAR, ¿AFECTA A LOS HUMANOS?

Las infecciones humanas por los virus de la IA son poco comunes, pero han ocurrido esporádicamente en muchos países, generalmente después de exposiciones sin protección (por ejemplo, no usar protección respiratoria u ocular) a aves de corral infectadas o ambientes contaminados con virus. Desde el 2003, más de 20 países han notificado a la OMS más de 860 infecciones humanas por el virus de la gripe aviar H5N1, siendo la mayoría de casos entre el 2003 y el 2015 en países donde el virus se encontraba endémico en aves domésticas, como Egipto y el sureste asiático (Indonesia, Vietnam o Laos) y el contacto entre estas y los humanos es habitualmente estrecho. Durante 2023,

se han notificado detecciones o infecciones de virus de IA en humanos A (H3N8), A (H5N1), A (H5N6) y A (H9N2) en diferentes países, sobre todo asiáticos. No se han detectado casos humanos sintomáticos en Europa a pesar del gran número de brotes en aves.

Tras la infección con virus de IA, la gama de síntomas y gravedad de la enfermedad en personas es altamente variable, desde asintomática, en la mayoría de los casos, a letal, en casos de personas con procesos patológicos concomitantes o que han estado expuestas de forma estrecha y por un período de tiempo prolongado a aves de corral enfermas y muertas, especialmente en entornos domésticos, así como en ambientes contaminados o a mercados de aves vivas. La enfermedad clínica asociada con infecciones humanas por el virus de la IA no necesariamente se correlaciona con la patogenicidad del virus en aves infectadas. Por otro lado, el contagio entre personas de los virus de IA es limitado y, aunque se ha sospechado en algunos brotes sobre todo en países asiáticos, como China (2007, H5N1 y 2013, H7N9), Tailandia (2004, H5N1) o Indonesia (2005, 2006, H5N1), la mayoría de los casos notificados de probable contagio entre humanos se ha producido hasta el momento entre familiares de sangre, después de la exposición prolongada y estrecha sin protección dentro del hogar a un familiar sintomático o después de la exposición prolongada, cercana y sin protección a un familiar muy enfermo en el hospital.

Aunque hace más de un siglo que conocemos la influenza aviar, la evolución de esta enfermedad, sobre

todo en los últimos veinte años, está suponiendo un gran reto que trasciende significativamente al sector avícola, convirtiéndose en un desafío para la biodiversidad y, en última instancia, la salud pública, a nivel planetario. La creciente adaptación de las cepas actualmente circulantes a nuevos huéspedes, tanto aves como mamíferos, causando altas tasas de mortalidad, pone de relieve la necesidad de, por un lado, monitorizar de forma continua la circulación de estas cepas víricas tanto en animales como en personas, para poder atajar cuanto antes una posible cepa pandémica, así como en desarrollar futuras vacunas o tratamientos antivirales eficaces frente a estas cepas. ■

PARA LEER MÁS

- Xie R, Edwards KM, Wille M, Wei S, Wong S, Zanin M, El-Shesheny R, Ducatez M, Poon L, Kayali G, Webby RJ, Dhanasekaran V. The episodic resurgence of highly pathogenic avian influenza H5 virus. *Nature*. 2023 Oct; 622(7984): 810-17.
- Krammer F, Schultz-Cherry S. We need to keep an eye on avian influenza. *Nat Rev Immunol*. 2023 May; 23(5):267-68.
- EFSA (European Food Safety Authority), ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), EURL (European Union Reference Laboratory for Avian Influenza), Adlhoch C, Fusaro A, Gonzales JL, Kuiken T, Mirinavičiūtė G, Niqueux É, Ståhl K, Staubach C, Terregino C, Willgert K, Baldinelli F, Chuzhakina K, Delacourt R, Georganas A, Georgiev M and Kohnle L, 2023. Scientific report: Avian influenza overview September–December 2023. *EFSA Journal* 2023; 21(12):8539,62pp.

