

INFLUENZA AVIAR: ASPECTOS GENERALES Y ACTUALIZACIÓN

M.^a ÁNGELES CALVO TORRAS*, FERRÁN GIMÉNEZ MORALES, LUIS FEO BERNABÉ
**Académica de Número de la Real Academia de Doctores de España*
Departamento de Anatomía y Sanidad Animales. Facultad de Veterinaria.
Universidad Autónoma de Barcelona. Bellaterra (Barcelona)

RESUMEN

Se aportan aspectos generales y la actualización de los datos citados en la bibliografía más reciente sobre la influenza aviar.

DATOS GENERALES

La influenza aviar es una enfermedad de declaración obligatoria que fue identificada en Italia por primera vez hace más de cien años. Se manifiesta fundamentalmente en zonas donde la producción avícola y los mercados de animales al aire libre tienen un gran interés económico y en las zonas en que confluyen las rutas migratorias de aves acuáticas como los patos, que son resistentes al virus y actúan como su reservorio natural, ya que suelen ser asintomáticos a él. Vietnam, Tailandia e Indonesia son las zonas más afectadas.

En la actualidad, el virus de la gripe aviar afecta fundamentalmente a las aves. Sólo excepcionalmente puede transmitirse de las aves al hombre, transmisión que requiere un contacto reiterado y próximo con animales enfermos.

Los virus de la influenza poseen dos características que deben tenerse muy presentes: gran capacidad de mutación, por lo que las vacunas deben «actualizarse» con frecuencia, y alta capacidad de recombinarse, es decir, de intercambiar entre sí fragmentos de RNA.

El H5N1 es un virus aviar de alta patogenicidad, que desde el año 2003 se ha difundido por gran parte del mundo a partir de su lugar de origen en el sudeste asiático. Sólo de forma esporádica es capaz de infectar al ser humano, habiéndose contabilizado hasta septiembre de 2008 un total de 385 casos, 343 de ellos mortales, siempre producidos en condiciones especiales de estrecho contacto con las aves infectadas, y por ahora no ha sido posible constatar ningún caso de contagio entre personas.

Para conocer cuál es la situación actual de la gripe aviar en el mundo, véase la página web de la OMS:

http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country

Así como los enlaces siguientes:

http://www.oie.int/esp/info_ev

<http://www.mapa.es/ganaderia/img/influenza>

http://www.fsis.usda.gov/fsis_employees/Avian_Influenza_Training

AGENTE ETIOLÓGICO

La gripe aviar está causada por el virus de la *Influenza A*, de la familia de los *Orthomyxoviridae*. Es, por tanto un virus RNA monocatenario de cadena negativa, es decir, complementario al ARNm que se sintetizara, con el genoma de 13.6 Kb fragmentado en ocho partes que llevan información de diez genes.

Los segmentos se encuentran rodeados por una nucleocapside formada de nucleoproteínas que envuelven el ARN, así como de una ARN polimerasa con enzimas asociadas a la producción del ARNm viral.

El virus tiene un diámetro de 90 a 120 nm. y posee una capa lipídica, derivada de la célula donde se ha replicado a nivel citoplasmático. Este virus afecta mayoritariamente a las aves y a algunos mamíferos.

El aspecto de los virus puede observarse en la siguiente fotografía al microscopio electrónico. Basándonos en las características del virus, su criptograma es el siguiente:

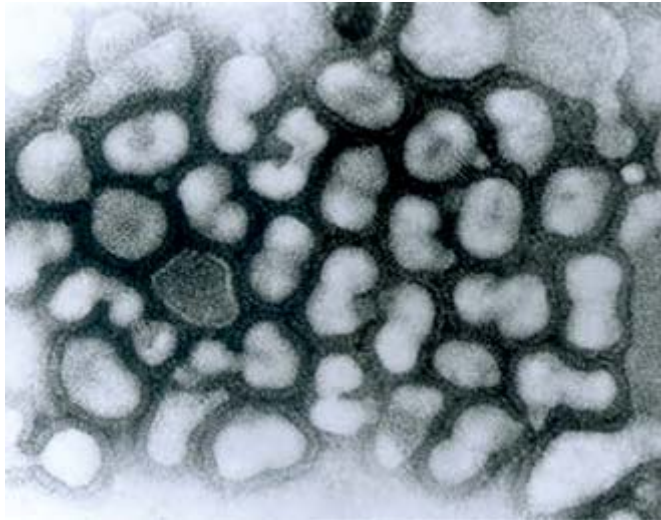
Criptograma: R/1: Σ 4/1: Se/E: V/R

La interpretación del criptograma nos indica que:

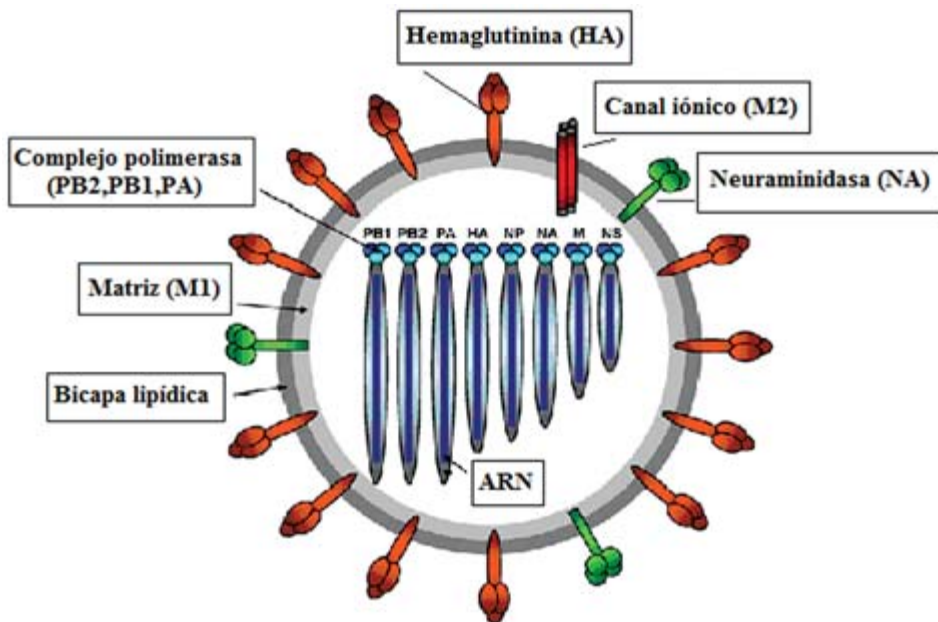
- Es un virus ARN monocatenario (**R/1**).
- Posee el ácido nucleico segmentado (**Σ**).
- El peso molecular y la proporción que representa el ácido nucleico frente al total del peso molecular es de: 4×10^6 (**4**) y el porcentaje que representa el peso del ácido nucleico en relación a toda la partícula vírica es del 1 por 100 (**1**).
- Es una partícula esférica con cubierta externa (**Se**) y su nucleocápside es alargada, con proyecciones terminales no redondeadas (**E**).
- Su gama de huéspedes se reduce a los organismos vertebrados (**V**).
- Se transmite por vía respiratoria (**R**).

Se inactiva con la mayoría de los desinfectantes habituales y es bastante sensible a la temperatura (inactivación por 56° C durante tres horas; o bien por 60° C durante

30 minutos), a la radiación solar, a la desecación o al pH ácido (zumo de limón, vinagre). Sin embargo, si se encuentra en fluidos o tejidos corporales, heces, o simplemente en ambiente húmedo, puede mantener su capacidad infectiva durante un largo periodo de tiempo.



Aspecto del virus al microscopio electrónico
(fuente: <http://web.scidev.net>)



Adaptado de: Lee C-W, Saif YM, Avian influenza virus,
Comp Immunol Microbiol Infect Dis (2008).

GAMA DE HUÉSPEDES Y MECANISMOS DE RECOMBINACIÓN

El hombre puede verse afectado por el virus de la gripe aviar y las cepas con capacidad infectiva son las consideradas más patógenas y se denominan *high pathogenicity avian influenza virus* (HPAIV). La capacidad patógena viene determinada por la combinación de sus antígenos de membrana hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), siendo H5 y H7 las de mayor peligrosidad, las cepas H5N1 se consideran las más problemáticas y peligrosas para el hombre.

Según la combinación de H y N, las cepas víricas podrán afectar a diferentes huéspedes. Hasta el momento, se conocen 16 tipos de H y 9 de N, los cuales se pueden combinar de distintas maneras y dar origen a los diferentes grados de patogenicidad de las cepas existentes.

Entre las aves de corral, tanto los pavos como las gallinas son las especies más sensibles al virus, frente a los patos que son las más resistentes y por tanto actúan de reservorio natural, como ya hemos indicado.

Entre los mamíferos, el cerdo es el huésped en el que con mayor grado de probabilidad se pueden manifestar nuevas cepas, ya que en él se pueden detectar tanto virus de la gripe aviar como virus de la gripe humana, dándose así el hábitat adecuado para la recombinación de las cepas y la aparición de nuevas combinaciones, entre las cuales destaca el H5N1.

LA GRIPE AVIAR Y EL HOMBRE

El actual virus H5N1 podría llegar a desencadenar una enfermedad grave en el hombre, aunque dispone de muy poca capacidad para infectarlo. Si este virus se viera modificado, de forma que mantuviera la patogenicidad del virus H5N1, pero a la vez lograra la misma capacidad de infección y de difusión entre personas que tienen los virus de gripe humana, podría implicar el riesgo de una pandemia. Es por ello que esta posibilidad se vigila de forma tan exhaustiva.

El primer caso de gripe aviar H5N1 en humanos se detectó en el año 1997 en Hong Kong. Los análisis realizados con diferentes linajes de esta cepa permiten afirmar que todas las cepas surgieron del sudeste asiático (Kilpatrick *et al.*, 2006; Smith *et al.*, 2006).

En España no se ha detectado ningún caso ni en humanos ni en aves hasta la fecha.

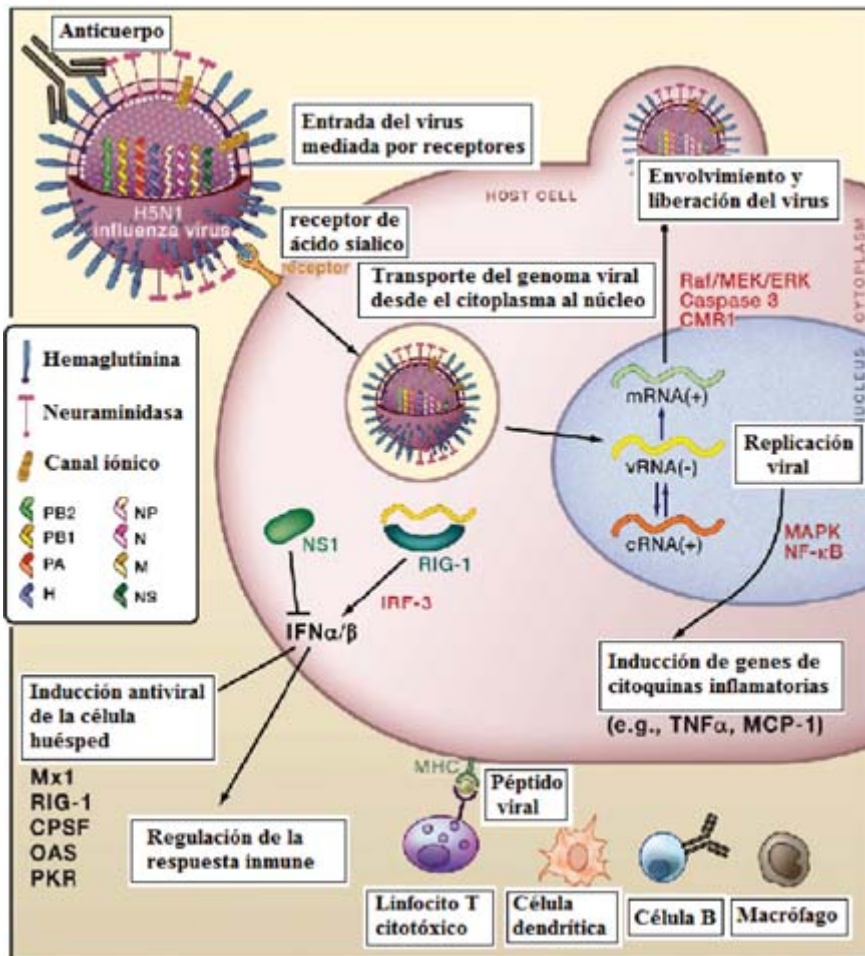
El riesgo de contagio por alimentos en los países de la UE resulta insignificante, y por el momento no se ha constatado ningún caso. La higiene de la cadena alimentaria garantiza que no exista contacto de los alimentos con los restos de animales, ya que se adoptan de forma rigurosa las medidas higiénicas pertinentes y se controla la trazabilidad de los alimentos desde la granja de producción hasta el consumidor final.

La práctica totalidad de los alimentos de origen aviar se consumen tras tratamiento térmico, que inactivaría el agente en el caso remoto de que hubiera eludido los

controles de la cadena alimentaria. Es fundamental recordar que la infección en el hombre tiene lugar por inhalación y no por ingestión, más difícil aún teniendo en cuenta el pH ácido de su estómago.

BASES MOLECULARES DE LA PATOGENIA DE LA INFLUENZA

El ciclo de multiplicación del virus de la influenza empieza con la unión del virus al receptor de ácido siálico de la célula hospedadora, gracias a su antígeno de membrana HA. Este paso contribuye a la patogenicidad, replicación, transmisión y a la elección del hospedador.



Adaptado de: Rachele S, RG Webster, The influenza virus enigma, Department of infectious diseases, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, 2009.

La liberación de los viriones desde la célula infectada es la marca que indica una finalización eficiente del ciclo de multiplicación del virus (Rachele *et al.*, 2009).

PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD

Transmisión

La transmisión del virus se da de forma horizontal por contacto directo a través de las heces y de las secreciones nasales, así como de material infectado. Ésta puede darse también de manera vertical, pero por regla general el virus mata a los embriones de las aves a los pocos días. Además, se sabe que el virus puede permanecer largos periodos de tiempo en el ambiente, principalmente si se dan temperaturas bajas, por lo contrario si se superan los 70° C pierde totalmente su carácter infectivo.

El contacto de aves domésticas con aves migratorias ha sido también estudiado como causa de las epidemias en aves. Una teórica ruta de transmisión podría ser la siguiente, aunque este tema está todavía bajo confirmación (Rachelle *et al.*, 2009):

aves acuáticas salvajes → aves acuáticas domesticas → codorniz/cerdo → pollo
→ humano

Una vez el animal ha sido infectado, el virus entra al organismo por la mucosa conjuntiva, respiratoria o intestinal, en donde se multiplica por primera vez, posteriormente pasa a la sangre (viremia) y sufre una segunda multiplicación en los órganos del tracto digestivo y respiratorio del huésped, si se trata de una cepa altamente patógena (HPAIV) esta segunda multiplicación se puede dar en todo el organismo.

Según informa la OMS, el virus sólo se transmite de ave a humano, en casos excepcionales, y en todos los brotes detectados en el hombre, siempre han sido personas expuestas de una forma directa y continuada a aves, bien en granjas o en mercados de animales vivos. La única vía de contagio confirmada es de ave a humano y por vía respiratoria, nunca por vía alimentaria.

Receptores y riesgo de pandemia

Estudios recientes (Chang-Won *et al.*, 2008) muestran que la elección del hospedador por parte del virus viene determinada por sus antígenos de membrana y por su cooperación con otras proteínas internas, ya que la hemaglutinina (HA) se une específicamente a un tipo de ácido siálico mientras que la neuraminidasa (NA) tiene acción sialidasa y permite la liberación de los viriones después de su replicación y ensamblaje en la célula infectada.

El virus de la influenza para infectar al hospedador depende del tipo de receptor que reconoce su HA de membrana. En la actualidad se ha evidenciado que el virus de la influenza aviar posee hemaglutininas con una alta afinidad por los ácidos siálicos que presentan una galactosa en la posición α -2,3, mientras que el virus de la influenza humana posee hemaglutininas que principalmente se unen a ácidos siálicos tipo α -2,6.

A partir de estos hallazgos, distintos estudios de investigación independientes llegaron a encontrar la explicación del porqué el virus de la influenza aviar H5N1 HPAIV puede ser letal para los humanos, pero presenta una transmisión entre huma-

nos ineficiente (Shinya *et al.*, 2006; van Riel *et al.*, 2006). Estas investigaciones revelan que los humanos tienen un patrón de distribución diferente a lo largo de todo el aparato respiratorio, así éste presenta receptores tipo α -2,6 desde la nariz hasta los pulmones, mientras que en los alveolos presenta receptores tipo α -2,3. Por lo tanto, el H5N1 ataca principalmente a los receptores por los que tiene afinidad, provocando así una fuerte neumonía en las vías respiratorias bajas, pero como al no poder unirse a los receptores de las vías respiratorias altas el virus presenta baja eficiencia para transmitirse.

La falta de eficacia en la transmisión de la influenza aviar entre humanos explica el porqué no se ha manifestado una pandemia de H5N1. Estudiando la transmisión del virus mediante hurones, que se utilizan como modelo animal ya que presentan una distribución similar de receptores a la de los humanos, se ha evidenciado que una simple mutación puntual en la hemaglutinina que predisponga el cambio de un aminoácido por otro, puede favorecer que reconozca los receptores tipo α -2,6. Así, por ejemplo, una sustitución de la lisina de la posición 182 o de la arginina de la posición 192, puede dar como resultado una pandemia de H5N1 (Yamada *et al.*, 2006).

Además, otra posible causa de pandemia es la aparición de virus recombinados. Éstos pueden aparecer como consecuencia de una co-infección de diferentes cepas de virus en un mismo hospedador humano, de esta manera el H5N1 podría recombinarse con una cepa de mayor transmisibilidad como la H3N2 y provocar una pandemia (Rachelle *et al.*, 2009).

Hoy por hoy, no puede predecirse si se producirá la mutación del virus y su transmisión entre personas; ni siquiera puede saberse con seguridad si llegará a producirse finalmente ni la virulencia que podría tener el virus mutado.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

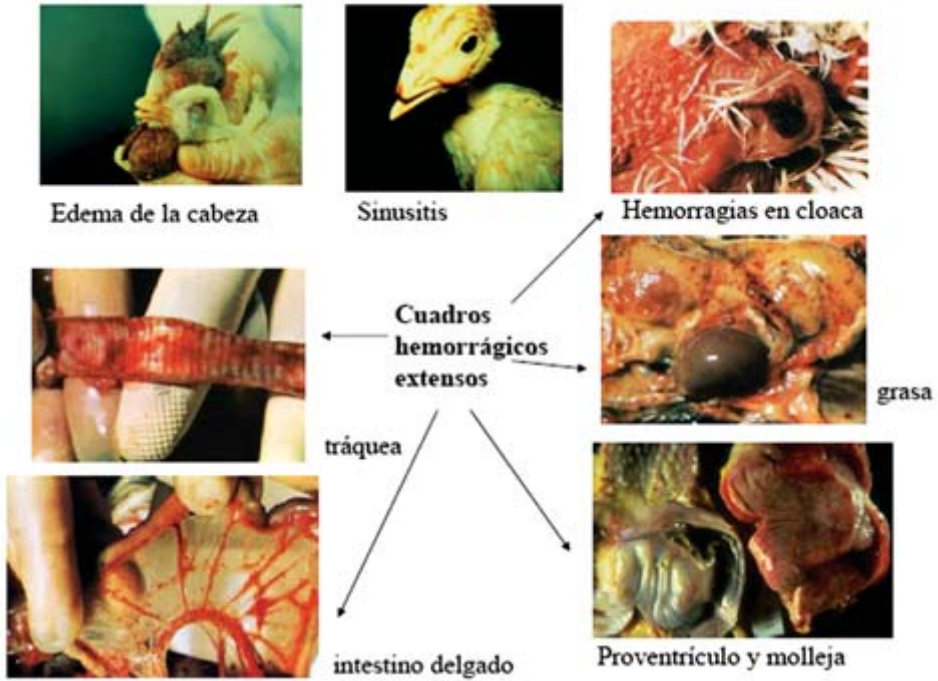
El cuadro clínico depende de la virulencia de la cepa infectiva, de la especie hospedadora y de las condiciones ambientales que puedan favorecer la entrada de otros patógenos, provocando estrés ambiental al huésped. Es notorio destacar que las cepas poco patógenas pueden mutar a altamente patógenas en circunstancias diversas.

El individuo afectado presentará una mortalidad y morbilidad variables, con un predominio marcado de signos respiratorios como tos, estornudos, secreción lagrimal, sinusitis, cabeza y cresta cianótica y edema facial, así como cuadros hemorrágicos y necrosis. Como consecuencia del cuadro clínico, aún cuando no se produzca la muerte del animal, reducirá su nivel de producción y la calidad de los huevos en cada puesta.

En casos sobreagudos puede no apreciarse apenas sintomatología.

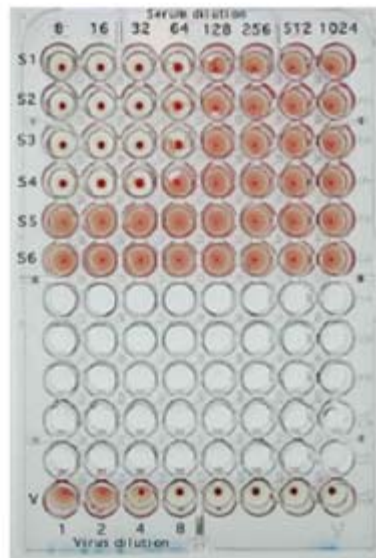
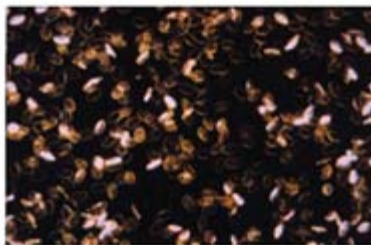
Para poder diagnosticar la enfermedad se debe extraer muestras de tráquea, cerebro, pulmón, hígado, bazo o intestino e inocular el virus en embrión de pollo para poderlo aislar.

Posteriormente, mediante pruebas de hemoaglutinación se identifica el virus y la cepa. Finalmente, se determina el índice de patogenicidad intravenosa (IPIV).



Imágenes de los procesos detectados
 (adaptado de http://www.fsis.usda.gov/fsis_employees/Avian_Influenza_Training/)

Cabe destacar que un virus se considera altamente patógeno cuando su IPIV es igual o superior a 1.2 o cuando causa como mínimo un 75 por 100 de mortalidad, a las 4-8 semanas de la infección en pollos (Chang-Won *et al.*, 2008).



Inhibición de la hemoaglutinación:
 identificación de subtipo, serología

MEDIDAS DE CONTROL

Frente a un brote de gripe aviar se recomienda el sacrificio de todos los animales, la incineración de los cadáveres, la limpieza y desinfección de las explotaciones y el vacío sanitario necesario antes de la repoblación de las instalaciones.

Las vacunas suelen tener una eficacia baja.

CONCLUSIÓN

El virus H5N1 HPAIV es el agente causal de la forma más patógena de gripe aviar que puede llegar a desencadenar graves problemas respiratorios e incluso la muerte en el hombre. Debido a su alta capacidad de desencadenar procesos letales, así como a su gran variedad de hospedadores, a la gran capacidad de mutación de la cepa, así como a su fácil poder de transmisión, juntamente con los movimientos migratorios de las aves, debe tenerse en cuenta que las cepas H5N1 son una amenaza real de pandemia y por ello, se destinan miles de millones de dólares al estudio y prevención del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

- Cardona, C. J., *et al.*: *Avian influenza in birds and animals, Comp Immunol Microbiol Infect Dis* (2008), doi: 10.1016/j.cimid.2008.01.001.
- Hatta, M.; Gao, P., Halfmann, P., and Kawaoka, Y. (2001): «Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses». *Science* 293, 1840-1842.
- Kilpatrick, A. M.; Chmura, A. A.; Gibbons, D. W.; Fleischer, R. C.; Marra, P. P., and Daszak, P. (2006): «Predicting the global spread of H5N1 avian influenza». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 19368-19373.
- Lee, C.-W., Saif, Y. M.: «Avian influenza virus». *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* (2008), doi: 10.1016/j.cimid.2008.01.007.
- Rachelle, S., R. G. Webster: *The influenza virus enigma*. Department of infectious diseases, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN 38105-2678, USA DOI 10.1016/j.cell.2009.01.029.
- Shinya, K.; Ebina, M.; Yamada, S.; Ono, M.; Kasai, N., Kawaoka, Y.: «Avian flu: influenza virus receptors in the human airway». *Nature* 2006; 440 (7083): 435-6.
- Smith, G. J.; Fan, X. H.; Wang, J.; Li, K. S.; Qin, K.; Zhang, J. X.; Vijaykrishna, D.; Cheung, C. L.; Huang, K., Rayner, J. M., *et al.* (2006): «Emergence and predominance of an H5N1 influenza variant in China». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 16936-16941.
- Subbarao, E. K.; London, W., and Murphy, B. R. (1993): «A single amino acid in the PB2 gene of influenza A virus is a determinant of host range». *J. Virol.* 67, 1761-1764.
- Van Riel, D.; Munster, V. J.; de Wit, E.; Rimmelzwaan, G. F.; Fouchier, R. A., Osterhaus, A. D., *et al.*: «H5N1 virus attachment to lower respiratory tract». *Science* 2006; 312 (5772): 399.
- Yamada, S.; Suzuki, Y.; Suzuki, T.; Le, M. Q.; Nidom, C. A., Sakai-Tagawa, Y., *et al.*: «Haemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors». *Nature* 2006; 444 (7117): 378-82.