

Influenza Aviar: Control Epidemiológico

Dr. Juan García García
Consultor en Influenza

juangarciagarcia@yahoo.com.mx

Introducción.

La Industria Avícola mundial ha sufrido un tremendo impacto durante los últimos meses debido a una gran cantidad de información difundida por los medios de comunicación que señalan al brote del virus de Influenza Aviar (IA) de Alta Patogenicidad (IAAP) del subtipo H5N1 que se ha difundido de varios países en Asia a Medio Oriente, Europa y África como una amenaza para la salud pública. Es importante hacer notar que se trata de la primera vez que en ausencia de enfermedad se presenta una actitud generalizada de los consumidores de rechazo a la carne de pollo causada por la recepción de inadecuada e infundada información que reciben, lo que ha traído como resultado impresionantes disminuciones, de hasta el 40% en algunos países, en las ventas de pollo. Por lo que el virus transmitido por los medios de comunicación, ha tenido mayor impacto económico para la avicultura mundial, por las pérdidas que ha tenido. Es por tanto conveniente, hacer una revisión sobre los aspectos históricos epidemiológicos que permitan entender la ecología y evolución viral, la relación de Influenza Aviar y su transmisión a humanos para con ello, estar en la información científica y determinar el riesgo de que este virus se convierta en pandémico con implicaciones en la Salud Pública.

La Influenza es una enfermedad que afecta tanto a las aves como a algunos mamíferos. En la mayoría de los casos se trata de una infección respiratoria, en la que se observa fiebre y que, dependiendo de la cepa y en ausencia de agentes microbianos secundarios, se resuelve en pocos días. Sin embargo, la introducción de una nueva cepa del virus de Influenza en una determinada población puede traer consecuencias graves para los individuos infectados, tanto para las aves domésticas como para los humanos u otros mamíferos. El virus cuando infecta a gallinas domésticas y mamíferos muta con rapidez para adaptarse a esta nueva población y durante ese proceso evolutivo de adaptación puede traer como consecuencia cambios biológicos muy importantes en el mismo virus que dan lugar a resultados fatales para el hospedero. En esta presentación se revisarán los antecedentes de la Influenza aviar, su impacto en la avicultura comercial, una breve descripción de lo que ha ocurrido en Asia y otros países afectados con la enfermedad, su relación con la salud pública, así como las recomendaciones emitidas por la FAO, OIE y la OMS para prevenir y controlar la enfermedad.

Características del Virus de Influenza.

Taxonómicamente los virus de influenza se encuentran clasificados en la familia *Orthomyxoviridae*, y constan de tres géneros también denominados tipos; *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B* e *Influenzavirus C*. Por su importancia epidemiológica en este trabajo solo se hará referencia a los virus de Influenza tipo A. Los virus miden de 80 a 120 nm de diámetro y son partículas de forma pleomórfica a esférica. Poseen dos glicoproteínas de superficie denominadas hemoaglutinina (HA; H) y neuroaminidasa (NA; N). Se reconocen a la fecha 16 diferentes subtipos de HA

(H1, H2, H3,.....H16) y 9 subtipos de NA (N1, N2,N9). La combinación de un subtipo de cada una de estas proteínas en la envoltura viral nos indica la vasta cantidad de virus que pueden encontrarse en la naturaleza. El genoma viral consta de ocho genes que contienen (codifican) la información para la síntesis de 11 diferentes proteínas. La proteína de Matriz y la nucleoproteína contienen antígenos de grupo y sirven para la identificación del tipo de virus de Influenza de que se trata (A, B ó C). El virus es relativamente estable a pH 7-8 y son lábiles a pH ácido.

Epidemiología histórica.

La Influenza como tal, es una enfermedad muy antigua, que a pesar de no contar con los métodos diagnósticos de hoy en día, fue descrita clínicamente en humanos por Hipócrates unos 400 años a. C. como un padecimiento de tipo respiratorio con signos y síntomas clínicos de dolor de garganta, tos, presencia de secreciones, fiebre y ataque al estado general del individuo; Hipócrates observó que la enfermedad era altamente contagiosa, recurrente y que se presentaba con regularidad estacional.

La información disponible indica que en Europa se han presentado de 1150 a la fecha alrededor de 300 brotes epidémicos de manera regular, que se han distribuido en amplias zonas geográficas y que han causado elevadas tasas de mortalidad en la población.

Las primeras descripciones de una pandemia se encuentran documentadas entre 1450 y 1456 con la llegada de los españoles al continente americano. Los escritores de esa época la identificaron y describieron por primera vez en La Nueva España, en un poblado, localizado cerca de lo que es ahora la Ciudad de México, conocido como Texcoco, y denominaron a la enfermedad como "Pestilencia Catarral".

A la pandemia de 1580 los Italianos la denominaron como "La Influenza Planetaria", debido a que diferentes fenómenos estelares precedieron al brote y le atribuyeron la causa de la enfermedad y de ahí se derivó el nombre que actualmente conocemos de "Influenza". Este brote se originó en Asia y se distribuyó a Europa y a América, el virus causal fue de gran virulencia y en España se observó una elevada mortalidad en Madrid y Barcelona. Se reconoce que fue la causa de la muerte de Felipe II y de su Esposa Ana de Austria.

Los estudios viroarqueológicos realizados a la fecha indican que en 1890 circuló en la población humana un virus H2N2; que en 1900 en la población humana se presentó una pandemia con virus del subtipo H3N8. La pandemia de 1918-1919 causó la muerte a nivel mundial de entre 20 y 40 millones de personas, que en porcentaje de la población global era del 2.5 al 5%, calculándose que el 20% de la población mundial se infectó con el virus H1N1. Otras pandemias registradas en 1957, 1968 y 1977 con diferentes virus de Influenza resultaron menos impactantes debido a cierta inmunidad que los individuos tenían al nuevo virus ya que en 1957 y 1968 las pandemias se originaron con virus endémicos que reasociaron genes de virus aviáres y en 1977 reapareció el virus H1N1 de 1918 pero con características genéticas del virus que circulaba en 1950. Las estrategias de control que fueron utilizadas, incluyendo la rápida preparación y aplicación de vacunas permitieron el control de las últimas tres pandemias.

A partir de 1997 un nuevo virus de Influenza (H5N1) ha infectado a un sector limitado de la población humana en varios países de Asia y del total de los individuos

identificados, la mortalidad ha sido mayor al 50%. La infección se ha limitado a un número pequeño de personas debido a que el virus no ha alcanzado la eficiencia de transmisión entre humanos. Otros virus de Influenza de origen aviar que han afectado a los humanos se han descrito recientemente en China (H9N2), Holanda (H7N7) y Canadá (H7N3); eventos en donde los signos más comunes han sido trastornos respiratorios leves y conjuntivitis, con un solo caso fatal en Holanda. En Italia, un análisis retrospectivo demostró seroconversión en individuos que habían estado en contacto con aves infectadas en los brotes consecutivos que se presentaron en las provincias del norte de ese país, con virus H7N1 y H7N2 de 1999 a 2003 y la infección se presentó inclusive en personas que manejaron aves afectadas con virus de baja patogenicidad.

Receptores que Marcan el Reconocimiento de Especies a Infectar

La replicación viral se inicia mediante la adherencia del virus a la célula, lo que se lleva a cabo mediante la interacción de una región de la HA, que se conoce como ligando, con el sitio receptor de la célula. El receptor celular de los virus de Influenza es el ácido siálico, que es una molécula que se encuentra en la porción distal de los oligosacáridos y glicolípidos que forman el glicocáliz de las células. Diferencias en la forma de unión entre el AS con las dos moléculas continuas de azúcar determinan dos tipos de cadenas: AS- α -2-3-Gal- β -1-3-N-acetil-glucosamina (SA α 2,3Gal) y AS- α -2-6-Gal- β -1-4-N-acetil-glucosamina (SA α 2,6Gal) La SA α 2,3Gal se encuentra en aves y caballos y la SA α 2,6Gal se presenta en humanos. Ambos tipos de cadenas del sitio receptor están presentes en el glicocaliz de las células de los cerdos.

Ecología de la Influenza

Es ampliamente documentado que la mayoría de las combinaciones de HA y NA en los virus de Influenza se han identificado en aves acuáticas de lagunas y costeras que además son migratorias. Este hecho ha dado como resultado el que se demuestre que las aves migratorias juegan un papel muy importante en la distribución y el mantenimiento de los diferentes virus de influenza en la naturaleza.

El análisis filogenético de virus aviares muestra linajes separados entre los virus que circulan en Europa y Asia con aquellos que circulan en el continente americano, indicando que las migraciones longitudinales son más importantes que las migraciones intercontinentales en la difusión global de los virus.

Una eventual introducción de algún virus de aves acuáticas a las aves domésticas genera en el virus cambios genéticos de adaptación, que particularmente en los virus de los subtipos H5 y H7 se ha reconocido una rápida diseminación entre las aves y que las mutaciones generan virus de alta patogenicidad que causan una elevada mortalidad. La constitución genética de las aves silvestres es diferente al de las aves domésticas, por lo que al ingresar el virus a un especie aviar diferente tiende a buscar la manera de establecerse.

Se ha reconocido que los virus de Influenza en las aves migratorias mantienen un estado de latencia evolutiva. Sin embargo el reconocimiento de nuevos subtipos de HA en éstas, nos indican que los cambios evolutivos en éstas especies puede ser mayor, esto se basa en el hecho de que la H13, H14 y H15 fueron identificados en patos

silvestres y la H16 en una gaviota marina. Más aún en Asia se ha identificado que el virus de Influenza H5N1 ha sufrido reasociaciones genéticas (intercambio de genes) a largo de ocho años en el que la coinfección de diferentes virus en las aves silvestres ha permitido la generación de diferentes linajes del virus.

En patos silvestres los virus replican principalmente en las células del tracto intestinal y se excretan en las heces en altas concentraciones de hasta $10^{8.7}$ Dosis Infectante en Embrión de Pollo (DIEP) 50% /gm. Los virus que se encuentran en heces frescas contaminan el suelo y agua de los lagos y canales, en donde aves domésticas, principalmente aquellas criadas en espacios abiertos, buscan alimento y consumen agua, teniendo una eficiente ruta de transmisión. Las aves domésticas se consideran especies aberrantes, lo que origina que el virus mute, como un mecanismo de adaptación para una óptima replicación y transmisión en la nueva especie. Los patos y gansos domésticos, así como los pavos, aparentemente son las aves que resultan inicialmente infectadas. Los virus se difunden con cierta facilidad hasta alcanzar gallináceas que se crían en traspatio y de ahí llegan a las explotaciones comerciales de pollos de engorda y gallinas de postura donde la difusión es muy rápida, debido a los sistemas de manejo que movilizan al virus entre granjas. Descripciones de infecciones en mamíferos marinos como focas y ballenas, mamíferos terrestres como cerdos, caballos, visones, tigres, leopardos, gatos, humanos y recientemente en perros se encuentran en la literatura.

El hombre tiene un papel importante en la ecología viral como trasmisor directo o indirecto, trasportando mecánicamente al virus, por el uso de ropa, equipos ó vehículos infectados y por el contrabando de aves silvestres, de ornato, de pelea y comerciales.

La Influenza en aves domésticas

La Influenza Aviar que afecta a las aves domésticas y que se presenta de manera grave y fatal se encuentra limitada a dos subtipos virales H5 y H7. Fue descrita por primera vez en Italia por el investigador Eduardo Perroncito en febrero de 1878, quien la describió como un padecimiento infeccioso, que se inició en el otoño anterior, de rápida difusión y que ocasionó una elevada mortalidad en las aves afectadas. Señala además que tuvo un fuerte impacto a la agricultura causando grandes pérdidas a los productores y a las economías caseras. La primera descripción de la enfermedad en aves; la denominó "Peste Aviar" y hoy conocida como Influenza Aviar de alta patogenicidad. Poco después, en 1901, se describe a la infección de naturaleza filtrable por Centanni y Savonuzzi y el primer aislamiento del virus lo realiza Shafer en 1955.

Se han descrito infecciones en aves domésticas con casi todos los subtipos de HA con excepción de H12, H14, H15 y H16. Los virus de IA generalmente ingresan a las aves comerciales, gallinas, pollos y pavos como virus de baja patogenicidad causando infecciones inaparentes, pero que con asociaciones con otros microorganismos en infecciones secundarias pueden causar serios trastornos.

Se reconoce actualmente lo difícil de establecer las estructuras que se requieren para el control de IA en la avicultura tecnificada.

Distribución mundial de IA.

La IA se encuentra ampliamente difundida en muchos países en el mundo en Europa: Inglaterra, Alemania, Holanda, Bélgica e Italia frecuentemente notifican la presencia de diferentes virus de IA tanto en parvadas comerciales como en avicultura de traspatio. Lo mismo ocurre con Canadá y Estados Unidos de Norteamérica en el continente americano.

México, Guatemala y El Salvador reconocen la presencia de IA de un solo subtipo en su avicultura comercial H5N2 de baja patogenicidad.

En Asia hasta el brote en aves comerciales que se inició oficialmente en diciembre de 2003, pero que virus que le han dado origen a los diversos linajes del subtipo H5N1 identificados provienen de años atrás y que el virus caracterizado de Guandong en 1996 donó la HA y la NA.

No hay publicaciones que hagan referencia a la vigilancia epidemiológica en la mayoría de los países pero se sabe que en China se encuentran circulando diferentes virus de IA y que se considera como el epicentro del origen de los virus de IA. Australia notifica con frecuencia la presencia de diferentes subtipos de Influenza. En muchos de los países de Latinoamérica se está implementando la vigilancia epidemiológica para IA y de esta manera se identificó una infección incipiente con el virus H9N2 en su avicultura comercial.

Virus de IAAP H5N1

En diciembre de 2003 la República de Corea de Sur notificó a la OIE la infección en parvadas comerciales del virus de IAAP subtipo H5N1 y siguieron notificaciones de brotes consecutivos durante 2004 en Vietnam, Japón, Tailandia, Camboya, Indonesia, Hong Kong, República Popular China, Malasia y República Popular Democrática de Laos. Se identificó además la eventual transmisión del virus a humanos con una tasa de mortalidad superior al 50% de los individuos infectados. Los países afectados establecieron un programa emergente de eliminación, en el que más de 150 millones de aves fueron sacrificadas con un fuerte impacto económico asociado al embargo en las exportaciones impuesto a los países afectados. Varios países de la región no contaban con la infraestructura diagnóstica para hacer una adecuada vigilancia epidemiológica sumada a la ausencia de políticas y planes estratégicos de control y erradicación y la forma de crianza y comercialización de aves y sus productos que permitieron la diseminación y el mantenimiento de la infección en patos, aves de traspatio y comerciales así como, la evolución de los genotipos Z y Z+ del virus, infectivos para aves y humanos, particularmente en Tailandia, Vietnam, Camboya e Indonesia.

El brote se extendió en 2005 al este de Europa en Rusia, Kazajstán, Mongolia y Ucrania, mientras que Croacia lo identificó en aves silvestres. Durante los primeros meses de 2006, Nigeria, Egipto, la India, Irán y Níger notificaron la infección en su avicultura comercial, Turquía e Irak notifican la infección en tanto en aves domésticas como en humanos, Kuwait notifica la detección en aves de traspatio y Alemania, Austria, Azerbaijón, Bosnia, Bulgaria, Eslovenia, Eslovaquia, Francia, Grecia, Italia, Rumania, Serbia y Suiza registraron la identificación del virus en aves silvestres dado que cuentan con programas de vigilancia epidemiológica activa en aves silvestres, lo

que les ha permitido la identificación del virus con oportunidad y evitar su transmisión a las aves domésticas y comerciales de acuerdo a los planes establecidos de prevención instaurados en estos últimos países.

Control de Influenza Aviar

A nivel mundial se ha hablado de controles exitosos de la enfermedad. La erradicación de los brotes de H5N2 en Pennsylvania en 1984 y en Texas en 2004, los brotes con virus H7N3 de Chile y Canadá en que el diagnóstico temprano de la infección y el sacrificio y eliminación de las aves infectadas en las instalaciones afectadas con su subsiguiente programa de lavado, desinfección y vacío sanitario, confirmado con el uso de aves centinelas antes de reiniciar operaciones fueron un éxito.

Sin embargo, se conoce también el deficiente control que en Estados Unidos se ha tenido con el virus H7N2 en los estados del noreste de ese país. El mantenimiento de los virus en los mercados de aves vivas ha sido la fuente de infección eventual a explotaciones comerciales como la de 2004 en la península de Delmarva.

En Connecticut se implementó un plan piloto de vacunación como alternativa de control de IA en contra virus H7, en granjas particularmente de aves de larga vida en 2003 con mucho éxito. Por lo que en Estados Unidos se estableció un banco de semillas maestras para producir vacuna de IA contra cualquier subtipo que afectara fuertemente a la avicultura comercial. La autorización del uso de la vacuna corresponderá a las autoridades sanitarias federales, y las empresas deberán contar con un sistema de vigilancia epidemiológica estricto además de medidas de bioseguridad superiores para garantizar el confinamiento y eliminación del virus de campo circulante. En Estados Unidos también se ha autorizado el uso de vacunas para otros subtipos de virus de IA en pavos y en ponedoras comerciales en California.

En el brote de IA con virus H7 que se inició en Holanda y que luego se extendió a Bélgica y Alemania en 2003, el sistema de control se confinó al sacrificio de las aves infectadas con éxito. Limitada información hay disponible sobre las medidas adoptadas de vigilancia en la región.

En Italia debido a los brotes secuenciales de IA en el norte de ese país se decidió establecer una estrategia de vacunación que consistió en utilizar un virus con el mismo subtipo de hemoaglutinina que el virus de campo pero con diferente neuroaminidasa.

El brote activo en las granjas italianas H7N1 de alta patogenicidad se controló con una vacuna que contenía un virus H7N3 de Pakistán. Esto se fundamenta en el hecho de la importancia de la HA en la respuesta inmune que previene signos clínicos de la enfermedad y mortalidad. Los italianos establecieron un sistema novedoso de diagnóstico diferencial que comprende el uso de un cultivo celular infectado con un virus que expresa la neuroaminidasa 1. por lo que al colocar suero de aves vacunadas y que no estuvieron en contacto con el virus de campo tienen anticuerpos contra N3 pero no contra N1 por lo que en esta prueba son negativos. Por el contrario si un ave vacunada estuvo infectada con el virus de campo, entonces tendrá anticuerpos contra la neuroaminidasa 1 y dará un resultado positivo en esta prueba. El sistema ha sido denominado DIVA (diagnóstico diferencial de aves infectadas de vacunadas). En Italia luego tuvieron la infección de un virus H7N3 y como se había controlado el problema

de H7N1 la estrategia fue contraria, es decir se utilizó ahora una vacuna con virus H7N1 utilizando la misma prueba de DIVA.

En Asia se han utilizado vacunas homólogas para controlar el brote y vacunas heterólogas, fabricadas en China, Holanda y México principalmente. Además de aplicar el programa de sacrificio sanitario de las aves infectadas. Japón, Taiwán y Corea han logrado eliminar el virus eficientemente sin vacunación. En los países que están utilizando la vacuna no hay un plan o estrategia nacional de evaluación de resultados con excepción de Vietnam en el que el plan piloto de vacunación no solo disminuyó el número de casos en granjas sino que se eliminó el número de casos en humanos.

En Asia no se mejoran las medidas de bioseguridad en las granjas. No hay seguimiento adecuado epidemiológico de las parvadas u como el pollo de engorda sale al mercado en cinco semanas no se vacuna.

El uso de la vacuna como herramienta de control se ha ido extendiendo en Europa pero para tener resultados adecuados es necesario complementar el programa de vacunación con medidas higiénico sanitarias apropiadas, una evaluación mediante vigilancia serológica y virológica en cada parvada y un programa de vacunación extensivo que incluya a todas las aves susceptibles en la región, además de saber que virus está circulando para usar la vacuna más apropiada.

Plan de Prevención, Control y Erradicación de IA.

Los países en el mundo entero deben de contar con un Plan de Prevención, Control y Erradicación de IA, que les permita hacer un diagnóstico temprano de cualquier infección, tomar las decisiones zoonosanitarias adecuadas previamente planeadas en diferentes escenarios así como, contar con los recursos económicos y humanos para hacer frente a la contingencia y en general debiera contener los siguientes apartados

Fase de Preparación.

- Llevar a cabo un proceso de evaluación de los servicios veterinarios oficiales para responder a emergencias en salud animal.
- Preparar o revisar el Plan Nacional para la Prevención, Control y Erradicación de IA.
- Contar con los ordenamientos legales y políticos para la implementación del Plan.
- Establecer por ley el reporte obligatorio de casos sospechosos y de casos confirmados de IA.
- Contar con un sistema de seguimiento de casos sospechosos y confirmados de IA
- Concertar los recursos económicos y asegurar su mecanismo de gestión para llevar a cabo las acciones contenidas en el Plan.
- Promover la participación de la industria para alcanzar los objetivos del Plan
- Coordinarse con los servicios de salud para llevar a cabo las acciones de su competencia contenidas en este Plan y en el Plan de Preparación para la Pandemia promovidos por la OMS.

Análisis de riesgo.

- Realizar un análisis de riesgo de introducción de IA
- Realizar un análisis de riesgo de diseminación de IA en las granjas comerciales

Regionalización y compartimentación.

- Establecer un plan de regionalización y compartimentación de la avicultura, con base en el registro de granjas y explotaciones avícolas y en acuerdo con la industria.

Laboratorio de Diagnóstico.

- Fortalecer la infraestructura del Laboratorio Central de Diagnóstico y de los laboratorios de apoyo que considere estratégicos para llevar a cabo las actividades de vigilancia y diagnóstico de IA que requiera el país.

Vigilancia y monitoreo.

- Planear e implementar las actividades de vigilancia epidemiológica contenidas en el Plan
- Determinar las zonas de descanso de aves migratorias
- Determinar la ubicación de mercados de aves vivas y explotaciones de otras especies de aves comerciales
- Establecer un sistema de registro de granjas y llevar a cabo un censo avícola que permita determinar la ubicación georeferenciada de granjas avícolas y su función zootécnica.
- Determinar las granjas que reciben aves y huevo fértil de importación
- Contar con una guía técnica de monitoreo en granjas comerciales

Bioseguridad.

- Contar con un manual de bioseguridad para granjas avícolas
- Tener un sistema de capacitación y difusión de medidas de bioseguridad
- Contar con un sistema de calificación de bioseguridad de granjas y centros de comercialización de aves

Control.

- Establecer las actividades de control y erradicación contenidas en este Plan.

Vacunación.

- De acuerdo a las directrices internacionales y bajo los lineamientos establecidos deberán llevar a cabo el registro de vacunas contra IA que se consideren convenientes
- Establecer acuerdos con los laboratorios productores de vacuna reconocidos por para garantizar el abasto en caso de emergencia.
- Contar con un banco de vacuna
- Determinar las condiciones de utilización de vacunas para IA

Indemnización.

- Establecer un reglamento para la compensación a productores por el sacrificio de aves de acuerdo a las recomendaciones contenidas en este Plan

Comunicación.

- Contar con un sistema de comunicación oficial y social para brindar información objetiva a los medios de comunicación y público en general sobre la situación de IA
- Elaborar carteles, trípticos y materiales de difusión para la prevención y control de IA
- Contar con un sistema de comunicación en red para informar la situación de IA

Conclusiones

- La Influenza es una enfermedad que ha prevalecido en el mundo durante mucho tiempo.
- Los virus de IA de los subtipos H5 y H7 pueden ser de baja patogenicidad o de alta patogenicidad.
- Los virus de Influenza contienen ocho segmentos de genes.
- La mezcla de diferentes virus de influenza que infectan a aves silvestres permite que la mezcla o reasociación de los genes dando lugar a la generación de nuevos virus con características biológicas diferentes.
- Las pandemias que afectan a humanos se originan por la infección de nuevos virus a los cuales los individuos no tienen inmunidad.
- Los virus de Influenza en su proceso de adaptación a nuevos hospederos establece una selección de virus de progenie que se adaptan a ese nuevo hospedero.
- En Asia desde diciembre de 2003 a febrero de 2006 se ha presentado un brote de IA sin precedente por la extensión y el número de países afectados extendiéndose a Medio Oriente, Europa, y África.
- El virus de IA H5N1 solo ha mantenido los genes de HA y NA ya que los otros genes son diferentes al precursor de China y al que infectó Hong Kong en 1997.
- Es importante establecer el Plan de Prevención y Control de IA en todos los países.