



REVISTA SISTEMAS DE PRODUCCIÓN AGROECOLÓGICOS



Influenza aviar de alta patogenicidad y sus saltos interfaces entre aves y mamíferos: situación actual

Highly pathogenic avian influenza and its interface jumps between birds and mammals: current situation

A gripe aviária altamente patogénica e seus saltos na interface entre aves e mamíferos: situação atual

Velásquez Peña María Alejandra ¹, Manrique Flórez Álvaro José ², Jaramillo-Hernández Dumar Alexander³

¹ Médica veterinaria zootecnista. Joven Investigadora del grupo de Investigación en Farmacología y Medicina interna - ÉLITE, Escuela de Ciencias Animales Facultad de Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales, Universidad de los Llanos, Villavicencio, Colombia.

² MVZ. MSc Salud Pública. Instituto de Salud Pública, Maestría en Salud Pública, Pontificia Universidad Javeriana, Carrera 7 N°. 40 - 62 Bogotá, Colombia.

³ MVZ. Esp. MSc. PhD inmunología. Escuela de Ciencias Animales, Facultad de Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales, Universidad de los Llanos, Villavicencio, Colombia.

Autor de correspondencia: maria.velasquez.pena@unillanos.edu.co

Recibido 20 de Junio 2023, aceptado 24 de Julio 2023

RESUMEN

La influenza aviar, causada por cepas altamente patógenas del virus de la influenza tipo A, ha sido objeto de preocupación global debido a su capacidad para infectar a aves de corral y vida silvestre, así como a su potencial para transmitirse a los seres humanos. En este artículo de revisión, se examinan los datos y la información proporcionada por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades

(CDC), Organización mundial de Sanidad Animal (OMSA), Departamento de Agricultura (USDA-APHIS) y la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed) de los Estados Unidos, sobre la influenza aviar. Se abordan aspectos clave de la enfermedad, incluyendo su epidemiología, mecanismos de transmisión, manifestaciones clínicas, diagnóstico, prevención y control. Además, se exploran los últimos avances en la investigación y se discuten las perspectivas futuras en el campo de la influenza aviar.

Palabras clave: Aves silvestres, Gripe aviar, Mutación, Patogenicidad, Zoonosis.

ABSTRACT

Avian influenza, caused by highly pathogenic strains of influenza A virus, has been the subject of global concern due to its ability to infect poultry and wildlife, as well as its potential for transmission to humans. This review article examines data and information provided by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), World Organization for Animal Health (WOAH), Department of Agriculture (USDA-APHIS), and the National Library of Medicine (PubMed) of the United States, on avian influenza. Key aspects of the disease are addressed, including its epidemiology, transmission mechanisms, clinical manifestations, diagnosis, prevention, and control. In addition, the latest research advances are explored and future perspectives in the field of avian influenza are discussed.

Keywords: Avian influenza, Wild birds, Mutation, Pathogenicity, Zoonoses.

RESUMO

A gripe aviária, causada por cepas altamente patogénicas do vírus da gripe A, tem sido motivo de preocupação a nível mundial devido à sua capacidade de infetar aves de capoeira e animais selvagens, bem como ao seu potencial de transmissão aos seres humanos. Neste artigo de revisão, são examinados os dados e informações fornecidos pelos Centros de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA, pela Organização Mundial de Saúde Animal (OMSA), pelo Departamento

de Agricultura (USDA-APHIS) e pela Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed) sobre a gripe aviária. São abordados os principais aspectos da doença, incluindo a sua epidemiologia, os mecanismos de transmissão, as manifestações clínicas, o diagnóstico, a prevenção e o controle. Além disso, são explorados os últimos avanços na investigação e são discutidas as perspectivas futuras no domínio da gripe aviária.

Palavras-chave: Aves selvagens, Gripe aviária, Mutação, Patogenicidade, Zoonose.

INTRODUCCIÓN

La influenza aviar, también conocida como gripe aviar, es una enfermedad viral altamente contagiosa que afecta principalmente a las aves, pero que también puede transmitirse a los seres humanos (Imai et al., 2013). A lo largo de los años, la influenza aviar ha causado brotes devastadores en las poblaciones de aves de corral en todo el mundo, con importantes consecuencias económicas y en la salud pública. Es crucial comprender en profundidad los aspectos clave de esta enfermedad para desarrollar estrategias eficaces de prevención y control (OMSA, 2023).

La influenza aviar es causada por cepas del virus de la influenza tipo A, que se clasifican según sus proteínas de superficie, hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N) (Kanauija et al., 2022). Las aves acuáticas migratorias son consideradas reservorios naturales del virus, y la transmisión a aves de corral y otros animales ocurre a través del contacto directo con aves infectadas, secreciones respiratorias y heces contaminadas (CDC, 2023e). La transmisión de la influenza aviar de aves a humanos es poco común, pero ha habido casos documentados de transmisión limitada y es motivo de preocupación por el potencial de una pandemia (CDC, 2023a).

En las aves, la influenza aviar puede manifestarse en formas alta y bajamente patógenas. Las aves afectadas muestran síntomas como letargo, disnea, diarrea, edema facial y alta mortalidad (Kanaujia et al., 2022). En los seres humanos, la infección por influenza aviar puede presentarse con síntomas similares a los de la gripe estacional, pero también puede llevar a complicaciones graves y potencialmente mortales, como el síndrome de distrés respiratorio agudo (CDC, 2023e). El diagnóstico de la influenza aviar se basa en pruebas de laboratorio, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y el cultivo viral (OMSA, 2023). El objetivo de esta revisión es dar un conocimiento conceptual y evolutivo sobre la influenza aviar, entender sus orígenes y como este ha afectado diferentes especies de mamíferos e identificar el impacto por medio de los casos actualizados hasta la fecha, así como los últimos avances científicos en pro de prevenir y disminuir el impacto a la salud pública mundial.

METODOLOGÍA

La revisión de literatura se realizó mediante búsquedas en bases de datos como Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), Organización mundial de Sanidad Animal (OMSA), Departamento de Agricultura (USDA-APHIS) y la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed) de los Estados Unidos. Utilizando como palabra clave principal: influenza aviar en español e inglés.

La información colectada se organizó en tres subtítulos, así: 1. Generalidades y antecedentes de la influenza aviar, 2. Evolución epidemiológica de influenza aviar en el mundo, y 3. Saltos interfaces de la influenza aviar (zoonosis y antropozoonosis).

Generalidades y antecedentes de la influenza aviar

La influenza aviar, también conocida como gripe aviar es una de las enfermedades más comunes a nivel mundial; su importancia radica en las duras consecuencias que puede generar en la industria avícola por la muerte de los animales, que impacta de manera directa en la seguridad alimentaria y en significativas pérdidas

económicas (Kanaujia et al., 2022; Ravikumar et al., 2022); también al ser una enfermedad zoonótica (transmisión de animales a humanos), esta enfermedad puede cursar desde leves síntomas respiratorios hasta la muerte; lo anterior sumado a su alto potencial pandemiogeno, la convierte en una enfermedad de elevada importancia para la salud pública (Cheng et al., 2022; OMS, 2018; World Organisation for Animal Health, n.d.; Yago, 2016).

Esta patología es causada por el virus Influenza tipo A, que pertenece a la familia de los Orthomixovirus, cuenta envoltura y es pleomórfico, tiene un tamaño que va desde los 80 a 120 nm, de RNA monocatenario sentido negativo fragmentado en ocho, con el cual codifica un mínimo de 10 proteínas indispensables para su replicación, esta característica en su genoma permite que tenga una alta capacidad de mutación y reordenamiento, que es la mezcla de estos segmentos entre diferentes cepas y linajes, resultando en alta adaptabilidad y habilidad de evadir el sistema inmune del hospedero. Esta variabilidad genética también complica el desarrollo de test moleculares; así mismo, puede ser de ayuda epidemiológica para establecer geográficamente los diferentes linajes como se nombran a continuación Norteamericano o de “Nuevo Mundo”, Euroasiático “Viejo Mundo”, Océánico o Sur Americano (Cheng et al., 2022; Spackman & Sitaras, 2020).

Aunque la influenza tipo A (AVI) se replica en diferentes tipos de aves y mamíferos, las aves acuáticas pertenecientes a los órdenes *Anseriformes* y *Charadriiformes* son los nichos ecológicos, que actúan como reservorios naturales del virus; así como, transmisoras de todos los genes para el AVI (Kanaujia et al., 2022; Spackman & Sitaras, 2020). Las cepas se clasifican serológicamente según el tipo de proteínas que se encuentran en la superficie de la membrana y que son conocidas como Hemaglutinina (HA) y Neuroaminidasa (NA), se han reportado hasta el momento 18 subtipos de HA (H1-H18) y 11 subtipos de NA (N1-N11), aunque H17, H18, N10 y N11 se han identificado basado en la secuencia genética de AVI en murciélagos (Cheng et al., 2022; Kanaujia et al., 2022; Spackman & Sitaras, 2020).

Este virus se clasifica en dos pato-tipos basado en la intensidad de la enfermedad en las aves de corral (gallinas), conocidos como Influenza Aviar altamente patogénica (HPIA) e Influenza aviar bajamente patogénica (LPAI); existen 198 posibilidades de combinaciones de HA y NA que se pueden establecer, muchas de las combinaciones han sido encontradas en los reservorios naturales de AVI, sin embargo, este virus tiene una capacidad multifactorial de cruzar la barrera entre especies, generando un hospedador intermedio como los cerdos; esto ha posibilitado el surgimiento de diferentes cepas que han generado varias pandemias como la H1N1 de 1918 conocida como la gripe española, H2N2 Influenza asiática, H3N2 Influenza de Hong Kong, H5N1 reportada en humanos y con alta mortalidad, H7N9 una cepa que comenzó siendo LPIA en sus primeros cuatro brotes, pero que ha adquirido características de ser HPIA, confiriéndole un alto potencial zoonótico (Kanaujia et al., 2022; Ravikumar et al., 2022; Spackman & Sitaras, 2020).

La sintomatología que presentan las aves infectadas con este virus puede variar, y oscilan entre reducción en la postura, disminución o pérdida del apetito, lagrimación excesiva, sintomatología respiratoria, estertores, piel sin plumas cianótica, hasta presentar depresión severa, signos neurológicos, edema en cabeza, lesiones hemorrágicas en cresta, patas, que también pueden estar inflamadas y finalmente la muerte. En humanos el periodo de incubación del virus es de 2 a 4 días y pueden presentar síntomas como fiebre, escalofríos, dificultad respiratoria, dolor de cabeza, vomito, dolor abdominal, diarrea, en casos severos falla multiorgánica y la muerte (Kanaujia et al., 2022; Spackman & Sitaras, 2020).

Para hablar de la capacidad evolutiva que tiene AVI, existen diferentes factores y procesos ecológicos por los cuales las diferentes linajes de influenza pueden competir o coexistir dentro de un hospedero y a través del tiempo en un espacio geográfico (Cheng et al., 2022). AVI se enfrenta a dos tipos de barreras ecológicas, una es la geográfica que tiene un rol fundamental en el origen y evolución de nuevas especies o subespecies reduciendo la competencia de diferentes linajes, lo que conlleva a una reducción del flujo de genes entre linajes y cepas; sin embargo, la

alta capacidad de movilidad humana por medio de trenes y aviones que permiten trasladarse grandes distancias en poco tiempo permite que esta barrera geográfica no tenga ningún efecto sobre el virus (Cheng et al., 2022).

La segunda barrera es la del hospedero, debido a que diferentes tipos de cepas tienen distintos hospederos, se sugiere que hay barreras obvias entre diferentes especies que limitan la transmisión interespecífica (Cheng et al., 2022), esta barrera en el caso de AVI está ligada a las proteínas de membrana (ej., HA) que tiene el virus, lo que impide que una cepa que afecta a aves infecte a humanos, ya que estas HA que se ligan a los receptores de ácido siálico en la superficie de la membrana para después fusionarse y liberar el genoma vírico al citoplasma de la célula infectada (Cheng et al., 2022; Kanaujia et al., 2022).

Mientras que, la cepa de AVI para humanos está adaptada a ligarse a los receptores de α -2,6 de las células epiteliales de la tráquea, la cepa aviar está adaptada a unirse a los receptores α -2,3 abundantes en las células epiteliales del intestino del ave, es acá donde entra el cerdo como hospedero intermedio el cual posee estos dos receptores (α -2,6 y α -2,3) en el epitelio traqueal lo que facilita una frecuente coinfección con las cepas humanas y aviares, sirviendo este hospedero como un recipiente de mezclado, dando lugar a nuevas cepas producto de la capacidad del virus de reordenarse y recombinarse (Cheng et al., 2022; Kanaujia et al., 2022; Yago, 2016).

Evolución epidemiológica de influenza aviar en el mundo

De acuerdo al historial de la AVI específicamente de H5N1, su primera aparición se llevó a cabo en 1996 en aves acuáticas en China, al año siguiente se vieron afectadas aves de corral tanto en este país como en Hong Kong (CDC, 2023a); una segunda reaparición se da en el año 2003 en Asia, donde afectó principalmente aves de corral, pero en el 2005 aves silvestres transmiten el virus a aves de corral, viéndose afectadas las producciones en Europa, Oriente medio y África y para este tiempo el virus se diversifica en el gen HA y se generan diferentes clados, que hasta

la fecha se conocen 7 subtipos (1-2-3-5-7-8) y en el transcurso del tiempo el clado 2 es el que ha predominado en mayor diversificación (Sonnberg et al., 2013; Le et al., 2014).

Para principios del año 2014 de acuerdo al intercambio genético entre aves silvestres y de corral, surgen dos subtipos de virus el H5N6 y H5N8 agrupados en el clado 2.3.4.4., aunque el virus H5N8 se identificó por primera vez en un pato en China en el 2010, compartiendo gran similitud con el H5N1 identificado en años anteriores (Zhao et al., 2013; Bui et al., 2021). El virus H5N8 llamo la atención en su momento debido a las olas panzooticas que género y al potencial pandémico que tienen debido a su rápida trasmisión entre aves tanto de corral como silvestres, afectando también mamíferos como gatos, cerdos y humanos con casos esporádicos como el H5N6, los cuales han generado muertes en humanos (Bi et al., 2019), aunque se ha identificado que el H5N8 posee una baja replicación ineficiente en células pulmonares humanas, podrían indicar que el riesgo de zoonótico es bajo, pero posee una alta replicación viral en ratones (Blaurock et al., 2021).

En años posteriores se ve afectado el continente asiático, europeo y africano con la diversificación del H5NX en el clado 2.3.4.4.b, donde el H5N8 tiene una mayor presentación para el año 2020-2021 con un valor aproximado de 1000 brotes en aves de corral y alrededor de 500 brotes en aves silvestres (OMSA, 2023); para enero-febrero de 2020, empieza aparecer brotes del virus H5N1 en china, acompañado de H5N2, H5N5 y H5N6 en aves de corral que se presumen nacen del reordenamiento del virus H5N8 del clado 2.3.4.4.b con otros virus euroasiáticos en aves silvestres, generando que el H5N1 tenga una modificación en el gen NA adaptándose a las aves silvestres (figura 1A) (Sangong et al., 2022; Pohlmann et al., 2022).

Para marzo-abril de 2020, el H5N1 aparece en un primer brote en aves silvestres en India y de allí hasta finalizar el 2021 se identifican alrededor de 600 brotes en aves de corral y 800 brotes en aves silvestres entre Asia, África y Europa con la mayoría de brotes (Gu et al., 2022; OMSA, 2023). Este comportamiento viral nos

indica que las aves silvestres se han comportado como un reservorio natural y han sido importantes para la transmisión del virus a otras especies susceptibles por tener una actividad migratoria, se ha identificado la capacidad de poder transportar el virus a largas distancias y principalmente en temporadas de invierno, además de las actividades de comerciales de estas mismas (Newman et al., 2012; Feare, 2007).

De acuerdo a los informes de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA) que registran información a partir de Diciembre de 2019 hasta el 1 de Junio de 2023, para el año 2022, los casos por H5N8 en aves tanto de corral como silvestres disminuyen pero se acrecientan los casos por H5N1, donde a partir del 9 de diciembre de 2021 se identifican 4 brotes por primera vez en aves silvestres y luego en enero-febrero 2022 se identifican los 3 primeros brotes en aves de corral en América del Norte (OMSA, 2023b). Para octubre se identifica el H5N1 pero clado 2.3.4.4.b tanto en aves de corral como silvestres específicamente a nivel de las Américas, donde también se registran nuevos brotes en Canadá, Estados Unidos, México y Colombia primero en aves silvestres y luego en Canadá en aves de corral, finalmente desde diciembre hasta febrero se registraron nuevos brotes en Venezuela, Chile, Panamá y Perú en aves silvestres, y Ecuador y Bolivia en Aves de corral (OPS, 2023).

Desde enero de 2022 hasta mayo 2023 se registran un total de brotes de influenza en aves silvestres de 3719 y en aves de corral de 3485, datos donde más del 90% corresponden a brotes por H5N1 y están mayormente afectados el continente europeo y americano, cabe mencionar que desde diciembre de 2019 hasta mayo de 2023 se han generado alrededor de 115 millones de pérdidas en aves de corral a nivel mundial.

Saltos interfaces de la influenza aviar (zoonosis y antropozoonosis)

La exposición en mamíferos inicia con los primeros reportes en Europa (Países Bajos y Estonia), luego en Asia y América del Norte asociando los zorros (*Vulpes vulpes*) con H5N1 clado 2.3.4.4.b, que presentaron sintomatología nerviosa y en

histopatología el virus fue concentrado específicamente en cerebro, no se encontró relación de contagio entre la misma especie pero genéticamente estaba relacionado con aves silvestres, identificándose una mutación en el gen PB2 posición 627k a partir de la variante 627e de aves, que aumenta la actividad de replicación del virus en líneas celulares de los mamíferos es decir aumenta la actividad de polimerasa (figura 1B)(OMSA, 2023b; Bordes et al., 2023).

Un estudio subsiguiente identificó la misma mutación vista en zorros en 14 mamíferos carnívoros: zorro rojo (*Vulpes vulpes*), el turón (*Mustela putorius*), la nutria (*Lutra lutra*) y el tejón (*Meles meles*), y en estas especies no se identificaron mutaciones significativas (Vreman et al., 2023). Por consiguiente, se identificó una muerte masiva de lobos marinos (*Otaria flavescens*) en Perú con un total de 3487 casos registrados hasta el 2 de marzo de 2023, algunos casos ya fueron identificados por infección de H5N1 presentando encefalopatía aguda y neumonía.

Adicionalmente, uno de los países suramericanos mayormente afectado es Chile, que hasta el 25 de mayo han fallecido alrededor de 9000 mamíferos, con 7.654 ejemplares de lobos marinos, 1.186 pingüinos de Humboldt, 25 chungungos, 19 marsopas, 12 delfines chilenos y 1 huillín (Gamarra et al., 2023; Sernanp, 2023; Semana,2023). De las especies de mamíferos mencionadas anteriormente, se suma a la lista 13 especies más de mamíferos afectadas por H5N1 clado 2.3.4.4.b y referente a las Américas van alrededor de 17 países afectados información incluida en el último informe de la Organización panamericana de Salud (PAHO), donde menciona que, en Colombia según reporte del Instituto Colombiano Agropecuario (ICA), van 349 brotes entre aves de corral y aves silvestres (USDA, 2023a; Abbasi, 2023; PAHO, 2023).

En lo que respecta a caninos y felinos domésticos, hasta la fecha solo se ha identificado el caso de un canino en Canadá que se infectó tras morder un ganso salvaje y falleció al desarrollar sintomatología respiratoria; respecto a los felinos hay 6 reportes en Estados Unidos, un reporte en Francia confirmado el 27 de Diciembre de 2022, de una gata que convivía cerca de una granja de cría de patos y que

eutanasiaron debido a la gravedad de los síntomas neurológicos y respiratorios, otro gato y perro que convivían con el animal salieron negativos a la enfermedad (Briand et al.,2023).

Hasta el 28 de Junio de este año, hay 16 brotes confirmados en Polonia, se sospecha alrededor de 70 casos más, según el director Veterinario del país menciona que se están desarrollando análisis al material genético pero que se excluye que tengan relación con las gaviotas afectadas recientemente, lo que sugiere que podría haber una nueva mutación y que posiblemente se esté dando una infección de gato a gato, lo que es preocupante ya que a partir de estas mutaciones se puede dar una infección directa al humano a partir de esta especie (PAHO, 2023; OIV, 2023).

Cabe resaltar que las infecciones en estas especies no han reportado mutaciones de preocupación, a diferencia del caso de la granja de visones reportados en Octubre de 2022 en España, donde inicialmente se reportó 409 animales fallecidos (mortalidad del 0,77 % que subió hasta 4,3%), cerca de la ubicación se había reportado aves silvestres enfermas y fallecidas, generando una posible sospecha de la infección por este virus, los animales afectados mostraron signos de disminución de apetito, sialorrea, depresión, sangre en el hocico y manifestaciones neurológicas como ataxia y temblores de aves silvestres.

Respecto al genotipo del virus, mostro diferencias entre 8 y 9 aminoácidos en los genes PB2, PB1, PA, NA, NS2, M2 y PB1-F2, la mutación de interés se identificó en la presencia de una Alanina en la posición 271 del gen PB2, que aumenta la actividad polimerasa, es decir aumenta la capacidad de replicación, presumiendo que entre visones pudo darse la trasmisión directa entre ellos, aunque no hubo casos de Humanos infectados, esta mutación se ha presentado en H1N1 de origen porcino pandémico del año 2009 (Zhang et al., 2009), respecto a las otras mutaciones se desconoce su impacto biológico, el antecedente viral se identificó de un reordenamiento de los genes PA-NP y NS con virus del subtipo H13 adaptado a gaviotas (figura 1c) (Bussey et al.2010; Agüero et al.2023).

Desde que resurgió el virus en el año 2003 hasta 2023 en humanos se han reportado 876 casos con 458 muertes es decir más del 50% de los casos han fallecido (OMS, 2023a), de acuerdo al H5N1 clado 2.3.4.4.b el primer caso en humanos, se dio en Inglaterra en un hombre de 80 años de edad aproximadamente en Enero 2022, criador de patos que habían sido infectados en diciembre de 2021, el genotipo viral presenta mutación en los genes PB2-75-220, PB1-1481 y PA-485-162, (figura 1D) (Oliver et al., 2022).

Más tarde, en abril 2022, en Estados Unidos se notifica el primer caso en un hombre que trabaja directamente en el área de sacrificio de aves de corral, dando como único síntoma fatiga (CDC, 2023b). Hacia finales de 2022 se notificaron dos casos, uno en Vietnam de una niña de 8 años que estuvo expuesta al virus al comer animales enfermos y otro caso en una mujer expuesta a aves de corral en China que lamentablemente falleció (CDC, 2023c).

En Enero de 2023 se reportaron dos casos, un caso Ecuador en un niño que estuvo expuesto a aves de corral infectadas y el otro caso en China con una mujer de 53 años que fue hospitalizada y que tenía antecedentes de exposición con aves de corral infectadas, el 29 de marzo se registró un caso en Chile siendo el más reciente (OMS, 2023c; UMN, 2023a). Hasta la fecha se han reportado un total de 9 casos de H5N1 clado 2.3.4.4.b, más 2 casos de H5N1 clado 2.3.2.1c en Camboya con una persona fallecida pero que al parecer este clado no representa un peligro potencial de pandemia (CDC, 2023d), adicionalmente se han registrado más de 100 casos en humanos con los virus H3N8, H5N6, H5N8, H9N2 y H10N3 (CDC, 2023c).

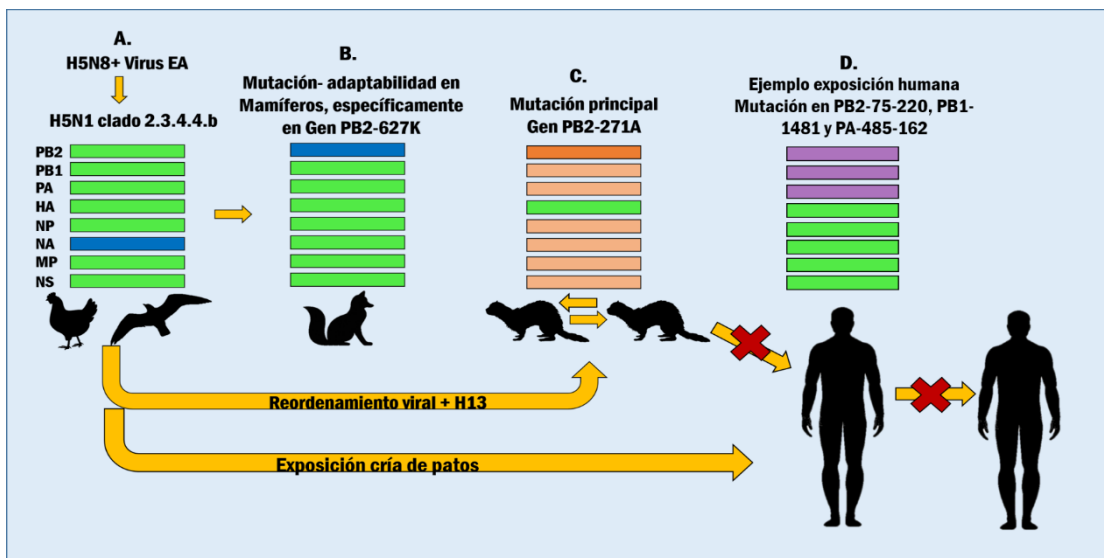


Figura 1. Origen del virus H5N1 clado 2.3.4.4.b y saltos interespecie con sus respectivas mutaciones significativas. EA: Euroasiático.

Perspectivas futuras

La investigación científica sobre la AVI continúa avanzando y proporcionando nuevas perspectivas en la comprensión de la enfermedad. Desde hace más de 10 años se viene evaluando la preparación de vacunas que generen inmunidad de amplio espectro contra H5N1, que desde el mismo tiempo este virus se ha distinguido por tener carácter de potencial pandémico (Haque et al., 2007). Se están desarrollando vacunas mejoradas y estrategias de control más efectivas, en abril del presente año la USDA-APHIS informó que se están probando cuatro vacunas (subtipos HA, H5N1, H5N3 y H5N9), una de Zoetis, una de Merck Animal Health y dos del servicio de investigación agrícola de Estados Unidos, pero aún no está aprobada para la Cepa H5N1 clado 2.3.4.4.b, para crear una vacuna específica contra esta cepa se presume que tardaría alrededor de un año (UMN, 2023b; USDA, 2023b).

La prevención y el control de la influenza aviar se desarrolla en varias estrategias, estas incluyen la vigilancia activa de las poblaciones de aves, la aplicación de medidas de bioseguridad en granjas avícolas, la vacunación de aves de corral, la

restricción del comercio de aves infectadas y el manejo adecuado de casos humanos. Los CDC y otras organizaciones de salud pública desempeñan un papel crucial en la detección temprana, la vigilancia y la respuesta a los brotes de influenza aviar. Además, los estudios genéticos y de evolución viral ayudan a monitorear la aparición de nuevas cepas y evaluar su potencial pandémico (CDC, 2023f). El desarrollo de terapias antivirales más eficaces y el fortalecimiento de la capacidad de respuesta global son áreas de interés clave para futuras investigaciones.

Así mismo, recientemente se publicó un excelente ejemplo de implementación de un enfoque de salud para la evaluación conjunta de riesgos en la interfaz humano –animal - medio ambiente para la influenza aviar en Jordania (Abutarbush et al., 2022); donde representantes de sectores involucrados en la investigación, control, vigilancia y evaluación de riesgos de brotes de enfermedades zoonóticas en este país, fueron capacitados en la ejecución de la “Herramienta operacional para la evaluación conjunta de riesgos” (*Joint risk assessment operational tool - JRA OT*) de la rabia y la influenza aviar bajo una adopción de un enfoque multisectorial "Una Salud", utilizando esta herramienta operacional de la Guía tripartita OMS, FAO y OMSA para hacer frente a las enfermedades zoonóticas.

Esta herramienta puede consultarse en línea (<https://www.who.int/initiatives/tripartite-zoonosis-guide/joint-risk-assessment-operational-tool>), el uso de esta permite a los países crear un sistema para realizar evaluaciones de riesgo cualitativas conjuntas de 10 pasos, que podría proporcionar información importante para la toma de decisiones frente a amenazas con enfermedades zoonóticas. Eventualmente, esta herramienta conducirá a la comunicación de políticas y el apoyo a la mitigación de riesgos, y a una mejor planificación y preparación para las enfermedades zoonóticas, y esto contribuirá a la seguridad sanitaria a nivel nacional, regional y mundial.

Por último, los autores recomiendan la consulta del documento “*Capacidades en el ámbito de «Una sola salud» para los epidemiólogos de campo: el marco de competencias de la FAO, la OMS y la OMSA*”

(https://bulletin.woah.org/?panorama=03-3-2023-1_field-epidemiology&lang=es), documento que ayuda a los profesionales de la salud humana, animal y ambiental a desarrollar capacidades de colaboración aplicables en los niveles básico, intermedio y avanzado de experiencia en epidemiología, para fortalecer las capacidades nacionales de vigilancia sanitaria, de investigación epidemiológica y de preparación y respuesta ante los brotes epidémicos.

RECOMENDACIONES

La influenza aviar sigue siendo una preocupación importante para la salud pública global debido a su capacidad de causar brotes devastadores en aves de corral y su potencial para infectar a los seres humanos. La vigilancia activa, la detección temprana, la implementación de medidas de bioseguridad y la colaboración internacional son fundamentales para prevenir y controlar la propagación de esta enfermedad. A medida que la investigación avanza, se espera que se logren avances significativos en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la influenza aviar, brindando una mayor protección tanto a las aves como a los seres humanos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbasi J. La gripe aviar ha comenzado a propagarse entre los mamíferos: esto es lo que es importante saber. *JAMA*, 2023; 329(8):619–621. Doi: [10.1001/jama.2023.1317](https://doi.org/10.1001/jama.2023.1317)
 2. Abutarbush S. M, Hamdallah A, Hawawsheh M, Alsawalha L, Elizz N A, Dodeen R & Mahrous H. Implementation of one health approach in Jordan: Joint risk assessment of rabies and avian influenza utilizing the tripartite operational tool. *One Health*, 2022; 15, 100453. Doi: [10.1016/j.onehlt.2022.100453](https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2022.100453)
 3. Agüero M, Monne I, Sánchez A, Zecchin B, Fusaro A, Ruano MJ, Del Valle Arrojo M, Fernández-Antonio R, Souto AM, Tordable P, Cañas J, Bonfante F, Giussani E, Terregino C, Orejas JJ. Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection in farmed minks, Spain, October 2022. *Euro Surveill*, 2023; 28(3):2300001. Doi: [10.2807/1560-7917ES20232832300001](https://doi.org/10.2807/1560-7917ES20232832300001)
-

4. Bi Y, Tan S, Yang Y, Wong G, Zhao M, Zhang Q, Wang Q, Zhao X, Li L, Yuan J, Li H, Li H, Xu W, Shi W, Quan C, Zou R, Li J, Zheng H, Yang L, Liu WJ, Liu D, Wang H, Qin Y, Liu L, Jiang C, Liu W, Lu L, Gao GF, Liu Y. Clinical and Immunological Characteristics of Human Infections With H5N6 Avian Influenza Virus. *Clin Infect Dis*, 2019; 68(7):1100-1109. Doi: [10.1093/cid/ciy681](https://doi.org/10.1093/cid/ciy681)
 5. Blaurock C, Blohm U, Luttermann C, Holzerland J, Scheibner D, Schäfer A, Groseth A, Mettenleiter TC & Abdelwhab E. The C-terminus of non-structural protein 1 (NS1) in H5N8 clade 2344 avian influenza virus affects virus fitness in human cells and virulence in mice. *Emerging Microbes & Infections*, 2021; 10:1, 1760-1776, Doi: [101080/2222175120211971568](https://doi.org/10.1080/2222175120211971568)
 6. Bordes L, Vreman S, Heutink R, Roose M, Venema S, Pritz-Verschuren SBE, Rijks JM, Gonzales JL, Germeraad EA, Engelsma M, Beerens N. Highly Pathogenic Avian Influenza H5N1 Virus Infections in Wild Red Foxes (*Vulpes vulpes*) Show Neurotropism and Adaptive Virus Mutations *Microbiol Spectr*, 2023; 11(1):e0286722. Doi: [101128/spectrum02867-22](https://doi.org/10.1128/spectrum02867-22)
 7. Briand FX, Souchaud F, Pierre I, Beven V, Hirchaud E, Hérault F, et al. Virus de la influenza aviar altamente patógena A(H5N1) clado 2.3.4.4b en gato doméstico, Francia. *Emerg Infect Dis*. 2023. Doi: [10.3201/eid2908.230188](https://doi.org/10.3201/eid2908.230188)
 8. Bui CHT, Kuok DIT, Yeung HW, Ng KC, Chu DKW, Webby RJ, Nicholls JM, Peiris JSM, Hui KPY, Chan MCW. Risk Assessment for Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N6/H5N8) Clade 2.3.4.4 Viruses. *Emerg Infect Dis*, 2021; 27(10):2619-2627. Doi: [10.3201/eid2710.210297](https://doi.org/10.3201/eid2710.210297)
 9. Bussey KA , Bousse TL , Desmet EA , Kim B , Takimoto T. El residuo de PB2 271 juega un papel clave en la actividad de polimerasa mejorada de los virus de influenza A en células huésped de mamíferos. *J Virol*, 2010; 84 (9) : 4395 – 406. Doi: [101128/JVI02642-09](https://doi.org/10.1128/JVI02642-09)
 10. CDC. Centros para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos. (2023a). Aparición y evolución de la influenza aviar H5N1. Disponible en: <https://espanolcdc.gov/flu/avianflu/communication-resources/bird-flu-origin-infographic.html>
 11. CDC. Centros para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos. (2023b). Reportan caso de virus de influenza aviar humana A(H5) en EE.UU. Disponible en: <https://www.cdc.gov/media/releases/2022/s0428-avian-flu.html>
 12. CDC. Centros para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos. (2023c). Aspectos destacados en la historia de la influenza aviar (gripe aviar) Cronología - 2020-2023. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/timeline/avian-timeline-2020s.htm>
 13. CDC. Centros para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos. (2023d). Actualización sobre la influenza H5N1: dos casos de influenza H5N1 en humanos en Camboya. Disponible en: <https://espanolcdc.gov/flu/avianflu/human-cases-cambodiahtm>
-

14. CDC. Centros para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos (2023e). Infecciones por virus de la influenza aviar en humanos. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/flu/avianflu/avian-in-humans.htm>
 15. CDC. Centros para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos (2023f). Informe técnico: Virus de la influenza aviar A(H5N1) altamente patógena- Actividades de preparación de los CDC y el gobierno de EE. UU. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/spotlights/2022-2023/h5n1-technical-report.htm#preparedness>
 16. Cheng, C., Holyoak, M., Xu, L., Li, J., Liu, W., Stenseth, N. C., & Zhang, Z. Host and geographic barriers shape the competition, coexistence, and extinction patterns of influenza A (H1N1) viruses. *Ecology and Evolution*, 2022; 12(3), 1–16. Doi: [10.1002/ece3.8732](https://doi.org/10.1002/ece3.8732)
 17. Feare, CJ. El papel de las aves silvestres en la propagación de HPAI H5N1 Enfermedades aviares, 2007; 51 (s1), 440-447. Doi: [10.1637/7575-040106R11](https://doi.org/10.1637/7575-040106R11)
 18. Gamarra V, Toledo P, Inga G, Gutiérrez R, García-Tello O, Valdivia-Ramírez L, Huamán-Mendoza D, Nieto-Navarrete J, Ventura S, Lambertucci S. Primera Mortalidad Masiva de Mamíferos Marinos Causada por el Virus de la Influenza Altamente Patógena (H5N1) en Sudamérica. 2023, Preimpresión. Doi: [10.1101/20230208527769](https://doi.org/10.1101/20230208527769)
 19. Gu W, Shi J, Cui P, Yan C, Zhang Y, Wang C, Zhang Y, Xing X, Zeng X, Liu L, Tian G, Suzuki Y, Li C, Deng G, Chen H. Novel H5N6 reassortants bearing the clade 2.3.4.4b HA gene of H5N8 virus have been detected in poultry and caused multiple human infections in China. *Emerg Microbes Infect*, 2022; 11(1):1174-1185. Doi: [10.1080/22221751.2022.2063076](https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2063076)
 20. Haque A, Hober D, Kasper LH. Confronting potential influenza A (H5N1) pandemic with better vaccines. *Emerg Infect Dis*, 2007; (10):1512-8. Doi: [10.3201/eid1310.061262](https://doi.org/10.3201/eid1310.061262)
 21. Imai M, Herfst S, Sorrell EM, Schrauwen EJ, Linster M, De Graaf M, Fouchier RA, Kawaoka Y. Transmission of influenza A/H5N1 viruses in mammals. *Virus Res*. 2013 Dec 5;178(1):15-20. Doi: [10.1016/j.virusres.2013.07.017](https://doi.org/10.1016/j.virusres.2013.07.017)
 22. Kanaujia R, Bora I, Ratho RK, Thakur V, Mohi, G. K., & Thakur, P. Avian influenza revisited: concerns and constraints. *VirusDisease*, 2022; 33(4), 456–465. Doi: [10.1007/s13337-022-00800-z](https://doi.org/10.1007/s13337-022-00800-z)
 23. Le T.H, Nguyen N.T. Evolutionary dynamics of highly pathogenic avian influenza A/H5N1 HA clades and vaccine implementation in Vietnam. *Clin Exp Vaccine Res*, 2014; 3(2):117-27. Doi: [10.7774/cevr.2014.3.2.117](https://doi.org/10.7774/cevr.2014.3.2.117)
 24. Newman SH, Hill NJ, Spragens KA, Janies D, Voronkin IO, Prosser DJ, et al. Eco-Virological Approach for Assessing the Role of Wild Birds in the Spread of Avian Influenza H5N1 along the Central Asian Flyway PLoS ONE, 2012; 7(2): e30636. Doi: [10.1371/journal.pone0030636](https://doi.org/10.1371/journal.pone0030636)
 25. OIV. Organización de la inspección veterinaria de Polonia. Comunicación de la IV GLW sobre la enfermedad de los gatos. 2023. Disponible en:
-

- <https://www.wetgiw.gov.pl/main/komunikaty/Komunikat-IV-GLW-w-sprawie-choroby-kotow/idn:2287>
26. Oliver I, Roberts J, Brown CS, Byrne AM, Mellon D, Hansen R, Banyard AC, James J, Donati M, Porter R, Ellis J, Cogdale J, Lackenby A, Chand M, Dabrera G, Brown IH, Zambon M. A case of avian influenza A (H5N1) in England, January 2022. Euro Surveill, 2022; 27(5):2200061. Doi: [10.2807/1560-7917.ES.2022.27.5.2200061](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.5.2200061)
 27. OMS. Organización mundial de Salud. Virus de la gripe aviar y otros virus de la gripe de origen zoonótico. 2018. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(avian-and-other-zoonotic\)?qclid=CjwKCAiAr4GgBhBFEiwAgwORrbtNMab8fkvv_ZNjS44EkinL4vvCyvq41fTJji0U-eSuNEiZboSJdhoCH6lQAvD_BwE](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(avian-and-other-zoonotic)?qclid=CjwKCAiAr4GgBhBFEiwAgwORrbtNMab8fkvv_ZNjS44EkinL4vvCyvq41fTJji0U-eSuNEiZboSJdhoCH6lQAvD_BwE)
 28. OMS. Organización mundial de Salud. (2023a). Influenza aviar A (H5N1) - Número acumulado de casos humanos confirmados de influenza aviar A (H5N1) notificados a la OMS, 2003-2023. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/wpro---documents/emergency/surveillance/avian-influenza/ai_20230414.pdf?sfvrsn=5f006f99_113
 29. OMS. Organización mundial de Salud. (2023b) Gripe Aviar A (H5N1) – España. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON420>
 30. OMS. Organización mundial de Salud. (2023c). Human infection caused by avian influenza A(H5) - Ecuador . Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON434>
 31. OMSA. Organización Mundial de Sanidad Animal OMSA Influenza Aviar-informe 1-19 Disponible en: <https://www.woah.org/en/disease/avian-influenza/#ui-id-2>
 32. OMSA. Organización Mundial de Sanidad Animal OMSA Influenza Aviar-informe 25-26. Disponible en: <https://www.woah.org/en/disease/avian-influenza/#ui-id-2>
 33. OPS. Organización panamericana de la salud. Alerta Epidemiológica Brotes de Influenza Aviar e infección humana causada por influenza A(H5) implicaciones para la salud pública en la Región de las Américas 11 de enero de 2023. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-update-outbreaks-avian-influenza-and-public-health-implications-region-0>
 34. PAHO. Organización panamericana de Salud. 2023. Actualización Epidemiológica: Brotes de influenza aviar causados por influenza A(H5N1) en la Región de las Américas. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-update-outbreaks-avian-influenza-caused-influenza-ah5n1-region-americas>
 35. Pohlmann A, King J, Fusaro A, Zecchin B, Banyard AC, Brown IH, Byrne AMP, Beerens N, Liang Y, Heutink R, Harders F, James J, Reid SM,
-

- Hansen RDE, Lewis NS, Hjulsager C, Larsen LE, Zohari S, Anderson K, Brøjer C, Nagy A, Savič V, van Borm S, Steensels M, Briand FX, Swieton E, Smietanka K, Grund C, Beer M, Harder T. Has Epizootic Become Enzootic? Evidence for a Fundamental Change in the Infection Dynamics of Highly Pathogenic Avian Influenza in Europe, 2021. *mBio*, 2022;13(4):e0060922. Doi: [10.1128/mbio.00609-22](https://doi.org/10.1128/mbio.00609-22)
36. Ravikumar, R., Chan, J., & Prabakaran, M. Vaccines against Major Poultry Viral Diseases: Strategies to Improve the Breadth and Protective Efficacy. *Viruses*, 2022; 14(6). Doi: [10.3390/v14061195](https://doi.org/10.3390/v14061195)
 37. Sagong M, Lee YN, Song S, Cha RM, Lee EK, Kang YM, Cho HK, Kang HM, Lee YJ, Lee KN. Emergence of clade 2344b novel reassortant H5N1 high pathogenicity avian influenza virus in South Korea during late 2021. *Transbound Emerg Dis*, 2022; 69(5):e3255-e3260. Doi: [10.1111/tbed14551](https://doi.org/10.1111/tbed14551)
 38. SEMANA. Gripe aviar se toma costas de Chile y afecta a casi 9.000 especies marinas. 2023. Disponible en: <https://www.semana.com/mundo/articulo/gripe-aviar-se-toma-costas-de-chile-y-afecta-a-casi-9000-especies-marinas/202344/>
 39. Sernanp. Servicio Nacional de Áreas Naturales Protegidas por el Estado. Sernanp reporta lobos marinos afectados por gripe aviar y continúa con plan de vigilancia y monitoreo en áreas naturales protegidas. Disponible en: <https://bitly/3INyr3s>
 40. Sonnberg S, Webby RJ, Webster RG. Natural history of highly pathogenic avian influenza H5N1. *Virus Res*, 2023; 178(1):63-77. Doi: [10.1016/j.virusres.2013.05.009](https://doi.org/10.1016/j.virusres.2013.05.009)
 41. Spackman, E., & Sitaras, I. Animal Influenza Virus - Methods and Protocols. In Springer Protocols - Methods in Molecular Biology. 2020. Disponible en: <http://www.springer.com/series/7651>
 42. UMN. Universidad de Minesota. 2023a. China reporta nuevo caso de gripe aviar H5N1. Disponible en: <https://www.cidrap.umn.edu/avian-influenza-bird-flu/china-reports-new-h5n1-avian-flu-case>
 43. UMN. Universidad de Minesota. 2023b. Las granjas avícolas de EE. UU. reducen los brotes de gripe aviar a medida que el USDA comienza las pruebas de vacunas. Disponible en: <https://www.cidrap.umn.edu/avian-influenza-bird-flu/us-poultry-farms-reduce-avian-flu-outbreaks-usda-begins-vaccine-testing>
 44. USDA. Servicio de Inspección de Sanidad Animal y Vegetal-departamento de agricultura de EE UU 2022-2023. 2023a. Detecciones de influenza aviar altamente patógena en mamíferos Disponible en: <https://www.aphis.usdagov/aphis/ourfocus/animalhealth/animal-disease-information/avian/avian-influenza/hpai-2022/2022-hpai-mammals>
 45. USDA. Servicio de Inspección de Sanidad Animal y Vegetal-departamento de agricultura de EE UU. 2023b. Hoja informativa: El USDA continúa el compromiso de sus socios para mitigar la influenza aviar altamente patógena para la temporada 2023. Disponible en:
-

- <https://www.usda.gov/media/press-releases/2023/04/14/fact-sheet-usda-continues-partner-engagement-mitigate-highly>
46. Vreman S, Kik M, Germeraad E, Heutink R, Harders F, Spierenburg M, Engelsma M, Rijks J, Brand Jvd, Beerens N. Mutación zoonótica del virus de la influenza aviar altamente patógena H5N1 identificado en el cerebro de múltiples especies de carnívoros salvajes. *Patógenos*, 2023; 12(2):168. Doi:103390/pathogens12020168
 47. World Organisation for Animal Health. (n.d.). Avian Influenza - WOAHO - World Organisation for Animal Health. Retrieved March 2, 2023, from <https://www.woah.org/en/disease/avian-influenza/>
 48. Yago M R, et al. Selective Bottlenecks Shape Evolutionary Pathways Taken during Mammalian Adaptation of a 1918-like Avian. *Cell Host & Microbe*, 2016; 19(February), 169–180.
 49. Zhang Y , Zhang Q , Gao Y , He X , Kong H , Jiang Y , et al. Los factores moleculares clave en la hemaglutinina y PB2 contribuyen a la transmisión eficiente del virus de la influenza pandémica H1N1 2009. *J Virol*, 2012; 86 (18) : 9666-74. Doi: [101128/JVI00958-12](https://doi.org/10.1128/JVI00958-12)
 50. Zhao K, Gu M, Zhong L, Duan Z, Zhang Y, Zhu Y, Zhao G, Zhao M, Chen Z, Hu S, Liu W, Liu X, Peng D, Liu X. Characterization of three H5N5 and one H5N8 highly pathogenic avian influenza viruses in China. *Vet Microbiol*, 2013; 163(3-4):351-7. Doi: [10.1016/j.vetmic.2012.12.025](https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2012.12.025)
-