

LA GRIPE AVIAR Y SU REPERCUSIÓN EN CASTILLA Y LEÓN

DOCUMENTO TÉCNICO

EQUIPO DE INVESTIGACIÓN

COORDINADOR

Prof. Dr. Pedro Rubio Nistal

Catedrático de Enfermedades Infecciosas y Epidemiología.
Departamento de Sanidad Animal. Facultad de Veterinaria.
Director del Instituto de Sanidad Animal de la Universidad de León

Prof. Dr. Germán Naharro Carrasco

Catedrático de Microbiología. Departamento de Sanidad Animal.
Facultad de Veterinaria. Universidad de León

Ana Carvajal Uruña

Profa. Dra. Profesora Titular de Enfermedades Infecciosas y Epidemiología.
Departamento de Sanidad Animal. Facultad de Veterinaria.
Universidad de León

Dr. Matías Díez del Pozo

Doctor en Veterinaria.
Veterinario Responsable del Centro de Recuperación de Especies Protegidas de Valladolid.
Consejería de Medio Ambiente. Junta de Castilla y León

Prof. Dr. Antonio Rodríguez Torres

Catedrático de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.
Director del Centro Nacional de la Gripe de Valladolid

Las opiniones expresadas en el documento técnico corresponden a sus autores y su publicación no significa que el Consejo Económico y Social se identifique necesariamente con las mismas.

PARTE II
DOCUMENTO TÉCNICO
**LA GRIPE AVIAR Y SU REPERCUSIÓN
EN CASTILLA Y LEÓN**

CAPÍTULO 1. LOS VIRUS INFLUENZA	61
1.1 Consideraciones taxonómicas	61
1.2 Estructura	62
1.3 Multiplicación de los virus influenza	67
1.4 Variaciones antigénicas de los virus influenza	69
1.5 Hospedadores y reservorios	71
1.6 Determinantes moleculares de la restricción del rango de hospedadores	77
CAPÍTULO 2. HISTORIA DE LA INFLUENZA	87
2.1 Datos antiguos	87
2.2 La gripe “Española” de 1918	91
2.3 La gripe “Asiática” de 1957	95
2.4 La gripe de Hong Kong de 1968	97
2.5 El “episodio” de Fort Dix de 1976	98
2.6 La gripe “rusa” de 1977	101
2.7 La influenza aviar del año 2003 en Holanda	103
2.8 La epidemia actual	108
2.9 Historia de la influenza en los animales	124
CAPÍTULO 3. LA INFLUENZA EN LOS ANIMALES	139
3.1 Influenza aviar	139
3.2 Influenza porcina	183
3.3 Influenza equina	208
3.4 Influenza canina	219
CAPÍTULO 4. LA GRIPE EN EL HOMBRE	227
4.1 Epidemiología de la gripe humana	227
4.2 Clínica de la gripe humana	229
4.3 Control de la gripe humana	233
CAPÍTULO 5. AVES SILVESTRES E INFLUENZA. MEDIDAS DE VIGILANCIA Y CONTROL EN ESPAÑA Y EN CASTILLA Y LEÓN	235
5.1 Introducción	235
5.2 Migraciones de aves e influenza	237
5.2.1 Principales rutas migratorias	237
5.2.2 Migraciones de aves acuáticas en España	242
5.2.3 Implicaciones de la influenza aviar para la conservación de aves silvestres	243

5.3 Distribución geográfica de virus H5N1 en Europa	245
5.4 Situación de la influenza aviar en Asia y en África	251
5.5 La influenza aviar en España	254
5.6 Medidas adoptadas por España para prevenir la influenza aviar.....	257
5.7 Planes y medidas adoptadas en Castilla y León para la vigilancia epidemiológica de la influenza aviar (en aves migratorias)	263
5.7.1 Actuaciones del plan coordinado: chequeos serológicos	265
5.7.2 Nuevas actuaciones a desarrollar	265
5.7.3 Actuaciones a realizar en el Servicio de Alerta Sanitaria Localizada	266
5.7.4 Atención telefónica en Servicio de Alerta Sanitaria Localizada	267
5.7.5 Divulgación	267
5.7.6 Coordinación con los Servicios Territoriales de Medio Ambiente.....	267
5.7.7 Muestreo o remisión de aves desde los Centros de Recuperación de Fauna Silvestre.....	269
5.7.8 Protocolo para la recogida de cadáveres de aves por los Servicios Veterinarios Oficiales de Castilla y León.....	270
5.8 Conclusiones.....	271
CAPÍTULO 6. POTENCIAL IMPACTO ECONÓMICO Y SOCIAL DE LA INFLUENZA AVIAR.....	273
6.1 Coste de una posible pandemia de gripe en humanos.....	274
6.1.1 El ejemplo del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SRAS).....	278
6.1.2 Modelos epidemiológicos	284
6.2 Potencial impacto de una epidemia de influenza altamente patógena en las aves.....	288
6.2.1 Efectos económicos de la influenza aviar en del sudeste asiático	288
6.2.2 Potencial efecto económico de la influenza aviar en España y demás países de la UE	295
6.2.3 Producción avícola y potencial efecto económico de la influenza aviar en la comunidad autónoma de Castilla y León	310
ANEXO	321
GLOSARIO DE TÉRMINOS.....	325

1. LOS VIRUS INFLUENZA

Los virus influenza, también denominados virus de la gripe, son virus que tienen como material genético ARN monocatenario, segmentado y de polaridad negativa. El nombre de influenza se utilizó en Florencia en el siglo XIV (concretamente por Villani en 1358) para destacar que la enfermedad en cuestión era debida a la "influenza di freddo" o "di stelle", es decir, al frío, factor que, sin duda, favorece su aparición, o a las estrellas. Esta última consideración se debe a las arraigadas teorías astrológicas vigentes por aquel tiempo y mucho después.

1.1 Consideraciones Taxonómicas

Los virus influenza pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* en la que se consideran actualmente cuatro géneros o tipos: *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B*, *Influenzavirus C* y *Thogotovirus*.

En el hombre se han aislado los tipos A, B, y C, mientras que en los animales sólo se aísla el tipo A. Los géneros *Influenzavirus A*, *B* y *C* se diferencian fundamentalmente en base a las características antigénicas de dos proteínas, la proteína matriz M1 que es el soporte estructural de la partícula vírica y la proteína NP (nucleoproteína) que rodea a los segmentos de ARN, formando una ribonucleoproteína con cada uno de ellos.

Desde el punto de vista de la salud pública, los virus influenza más importantes son los tipo A, que son también los únicos que han originado pandemias. El género *Influenzavirus A* se divide en subtipos en función de las características antigénicas de dos glicoproteínas superficiales muy importantes, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa o sialidasa (NA).

Se han descrito 16 subtipos diferentes de HA (H1-H16) y 9 subtipos diferentes de NA (N1-N9). La secuencia de aminoácidos de la región HA1, que es responsable de la antigenicidad de la HA, difiere en un 30% ó más en los distintos subtipos. Todos los subtipos de HA y NA se han encontrado en las aves (aunque no en todas las combinaciones), sin embargo, los subtipos encontrados en los mamíferos son sólo unos pocos.

La mayoría de los virus influenza A que han circulado en la población humana pertenecen a los subtipos H1N1, H2N2 y H3N2 aunque se han aislado también otros subtipos. Los cerdos son receptivos a todos los subtipos de virus influenza aviares en condiciones de experimentales, pero sólo se han aislado de cerdos en infecciones naturales subtipos con hemaglutininas H1 y H3 y neuraminidasas N1 y N2, con la excepción de un aislado reciente H1N7. En los caballos se han aislado dos subtipos diferentes de virus influenza A, H7N7 y H3N8, conocidos comúnmente como equino tipo 1 y equino tipo 2 respectivamente.

Teniendo en cuenta que el número de combinaciones posibles de subtipos es elevado, y dado que los que se han aislado en mamíferos son muy escasos, deben existir factores genéticos y biológicos que determinan las especificidades de los subtipos de los virus influenza A en la naturaleza.

La nomenclatura adoptada para los virus influenza incluye tipo, hospedador (excepto para los virus influenza que infectan al hombre), origen geográfico de aislamiento, número de cepa del laboratorio correspondiente y año de aislamiento. La descripción antigénica de la HA y de la NA se pone al final entre paréntesis. Por ejemplo A/Chicken/Pennsylvania/1370/83 (H5N2), se lee: virus influenza de tipo A, aislado de un pollo en Pennsylvania, con el número de cepa del laboratorio 1370, en el año 1983 y del subtipo H5N2. La nomenclatura de un aislado humano sería A/Hong Kong/156/97 H5N1.

1.2 ESTRUCTURA

Morfología

Las partículas víricas son esféricas o pleomórficas con un diámetro de 80-120 nm. Las formas filamentosas, que se observan en ocasiones, pueden tener varios micrómetros de longitud. Los viriones están rodeados de una envoltura de naturaleza fosfolipídica procedente de la membrana citoplasmática de la célula que infectan. En la envoltura se encuentran ancladas dos glicoproteínas, la hemaglutinina (HA, mayoritaria) y la Neuraminidasa o sialidasa (NA).

Además de la HA y la NA, en la envoltura se integra un número limitado de proteínas M2. Tapizando la cara interna de la envoltura del virión se encuentra la proteína M1 que forma una matriz proteica la cual da consistencia a la estructura de la partícula vírica.

En el interior de la partícula vírica de los virus influenza tipo A se encuentran 8 nucleocápsides de simetría helicoidal. Cada una de las nucleocápsides está constituida por un segmento de ARN monocatenario de polaridad negativa (no se puede

traducir directamente), la proteína NP (nucleoproteína) y otras tres proteínas, PA, PB1 y PB2, que constituyen el complejo ARN polimerasa dependiente de ARN.

Componentes de los viriones

Organización del genoma. Los ocho segmentos de ARN, que constituyen el genoma de los virus influenza A (se nombran del 1 al 8 y de mayor a menor tamaño), codifican once polipéptidos reconocidos: PB1, PB1-F2, PB2, PA, HA, NA, M1, M2, NP, NS1 y NS2.

Cada uno de los segmentos de ARN vírico existe como un complejo de ribonucleoproteína (RNP) individual. Los estudios bioquímicos revelan que los extremos 5' y 3' de cada uno de los segmentos de ARN vírico están muy conservados y son parcialmente complementarios. Esto sugiere que los ARNs mantengan una conformación circular en los viriones y en las células infectadas, mientras que los estudios realizados al microscopio electrónico han demostrado que el componente interno, liberado de los viriones influenza, es una hélice monocatenaria larga. Es probable que las hélices representen la organización nativa de la RNP y que la degradación de esta hélice se resuelva en múltiples RNPs.

- **PB2.** La proteína PB2 está codificada por el segmento 1 de ARN, el mayor de todos ellos, 2350 nt. Esta proteína forma parte del complejo ARN polimerasa vírico dependiente de ARN. La PB2 interviene en el inicio de la síntesis de ARNm vírico, para lo cual se necesita un primer (10-13 nt) procedente extremo 5' cap1 de ARN nucleares celulares y heterólogos. La actividad endonucleasa vírica está parcialmente asociada con la PB2. La proteína PB2 que se sintetiza *de novo* migra al núcleo de la célula infectada.
- **PB1.** La proteína PB1 está codificada por el segmento 2 del ARN vírico. Forma parte del complejo ARN polimerasa dependiente de ARN, como la proteína responsable de la elongación del ARNm vírico. También interviene en la síntesis de ARN complementario y en la síntesis de ARN vírico. La PB1 se localiza en el núcleo de las células infectadas.
- **PB1-F2.** La proteína PB1-F2 ha sido descrita recientemente durante el curso de una investigación rutinaria sobre nuevas propiedades antigénicas de los virus influenza A. La PB1-F2 está constituida por 87 aminoácidos y codificada por un marco de lectura alternativo del segmento 2 del ARN vírico que codifica la proteína PB1. La traducción de la nueva proteína comienza en el nucleótido número 120 del segmento genómico PB1. Teniendo en cuenta que la proteína se expresa a partir de un segundo marco lectura abierto (+1) del gen PB1, se la ha denominado PB1-F2. La proteína se localiza en la cara interna y externa de las membranas mito-

condriales, dando lugar a una alteración de la morfología mitocondrial, dispersión del potencial de membrana mitocondrial y muerte celular. Su papel en la virulencia, parece ser que está relacionado con la inducción de apoptosis en células del sistema inmune que hace que la eliminación de los virus sea menos eficaz.

- **PA.** La proteína PA está codificada por el segmento 3 de ARN vírico. Se localiza en el núcleo de las células infectadas y, al igual que PB2 y PB1, forma parte del complejo ARN polimerasa dependiente de ARN. Probablemente actúa como una proteína quinasa o como una proteína de desdewanar la hélice.
- **NP.** La proteína NP está codificada por el segmento 5 de ARN vírico. La NP es transportada al núcleo de la célula infectada, donde se une y encapsida individualmente a cada uno de los segmentos que forman el ARN vírico. Además de su papel como elemento estructural, la NP constituye la señal que dirige la actividad de la ARN polimerasa, a partir de ARNm, hacia la síntesis de ARNc y ARNv. La NP se sintetiza abundantemente en las células del hospedador infectadas, siendo la segunda proteína más abundante en las partículas víricas de los virus influenza. Es una proteína fosforilada y constituye uno de los principales blancos de la respuesta inmunitaria del hospedador mediada por linfocitos T citotóxicos. Las diferencias antigénicas en la proteína NP sirven de base (junto con la proteína M1) para distinguir los géneros *Influenzavirus A, B y C*.
- **M1.** La proteína M1, proteína matriz, está codificada por el segmento 7, bicistrónico, del ARN vírico, el cual codifica las proteínas M1 y M2. Es la más abundante en las partículas víricas, formando una cubierta alrededor de las nucleocápsides de los viriones, e inmediatamente por debajo de la envoltura vírica. La M1 está presente en el citoplasma y en el núcleo de las células infectadas. No tiene actividad enzimática conocida, aunque se ha especulado que podría tener un papel importante en el inicio del ensamblaje de las partículas víricas. Las características antigénicas de la proteína M1 y de la NP permiten distinguir tres serotipos (tipos o géneros) A, B y C, como señalamos anteriormente.
- **M2.** El ARNm para la proteína M2 se transcribe también a partir del segmento 7 del ARN vírico en un marco de lectura abierta +1. La M2 es una proteína no glicosilada, insertada en la membrana de las partículas víricas en una proporción escasa y forma tetrámeros que constituyen un canal iónico dependiente del pH del medio. Se activa con el bajo pH de la vacuola endocítica (endosoma) y así se acidifica el interior de los viriones facilitando la descapsidación de los mismos.

- **HA.** La HA, denominada hemaglutinina por su actividad hemaglutinante, es una glicoproteína de tipo I con el extremo C-terminal insertado en la envoltura de los viriones y que constituye el principal antígeno de superficie de los virus influenza. Tiene forma alargada y está constituida por un trímero, en el que cada monómero acaba en una cabeza globular. Está codificada por el segmento 4 del ARN vírico. La HA es responsable de la unión de los viriones a los receptores de la célula hospedadora y de la fusión de la envoltura del virus con una membrana intracelular de las células infectadas.

La HA sufre tres tipos de procesamientos o modificaciones post-traduccionales: proteólisis, glicosilación y acilación. Recién sintetizada, sufre procesamiento de su extremo N-terminal (14-18 aminoácidos), la secuencia señal que determina su transporte y localización en la membrana de la célula infectada. Cada monómero de la HA, procedente de un precursor de 550 aminoácidos, es procesada por una proteasa celular en dos fragmentos, HA1 y HA2 unidos por puente disulfuro. La HA1 está constituida por alrededor de 324 aminoácidos con una porción variable de carbohidratos, ocupa principalmente la cabeza globular de la espícula y contiene la cavidad de unión al receptor así como cuatro epitopos (determinantes antigénicos). La HA2, con alrededor de 222 aminoácidos, una porción variable de carbohidratos y tres restos de palmitato, forma la parte alargada de la HA junto con una pequeña porción de HA1. El extremo C-terminal, hidrofóbico, de la HA2 se encuentra anclado en la envoltura de la partícula vírica.

La HA es el principal antígeno de superficie de los virus influenza e induce la formación de anticuerpos neutralizantes, que son muy importantes en la protección del hospedador frente a la infección.

Esta glicoproteína está sometida a una tasa de mutación muy alta, debido a la falta de el sistema de “prueba de lectura” de la ARN polimerasa, estimada en alrededor de 2×10^{-3} por posición y por generación de virus. La selección para las sustituciones de aminoácidos está dirigida, al menos en parte, por la presión inmune, debido a que la HA es el principal blanco de la respuesta inmune del hospedador. Aunque los aminoácidos que forman parte del sitio de unión al receptor de la célula hospedadora, así como los restos de cisteína y la mayoría de las prolina están muy conservados, el resto de la molécula de la HA es altamente mutable. Se han descrito 16 subtipos de HA denominados de H1 a H16.

- **NA.** La neuraminidasa, también llamada sialidasa, es una glicoproteína de tipo II que contiene su extremo N-terminal insertado en la envoltura de la partícula vírica y el extremo C-terminal distal de la superficie de la misma. Está codificada por el segmento 6 del ARN vírico, es el segundo antígeno

superficial, en importancia, del virión y los anticuerpos sintetizados contra ella son importantes en la protección del hospedador.

Tiene actividad enzimática. Es una sialidasa que hidroliza el ácido siálico terminal de glicoproteínas y glicolípidos y de este modo, contribuye a la liberación de las partículas víricas de los receptores de las células infectadas permitiendo que la progenie vírica escape de la célula en la que se forma y facilitando su diseminación.

La NA es un homotetrámero con forma de seta, cuyo monómero tiene alrededor de 469 aminoácidos. Su distribución superficial no es homogénea como en el caso de la proteína HA, sino que más bien se localiza formando agrupaciones en la superficie de las partículas víricas.

La NA está sometida, igual que la HA, a una elevada tasa de mutación, con selección de variantes debido, parcialmente, a la presión inmune del hospedador. Se han descrito 9 subtipos, de los cuales el N1 y el N2 son los más abundantes en los virus influenza de tipo A del hombre y los únicos que han originado pandemias.

- **NS1 y NS2.** Las proteínas no estructurales NS1 y NS2 están codificadas por el segmento 8 del ARN vírico. La NS1 ocupa un marco de lectura continuo y es traducida de un ARNm equivalente en longitud con la porción del ARN vírico correspondiente. Sin embargo, la proteína NS2, de menor tamaño, se traduce a partir de un ARNm que ha sufrido un procesamiento con eliminación de algunos nucleótidos y en un nuevo marco de lectura (+1 respecto al de NS1).

La NS1 se localiza fundamentalmente en el núcleo, mientras que la NS2 se encuentran en el citoplasma principalmente. Hoy se sabe que la proteína NS2 se encuentra en las partículas víricas y se piensa que interviene en la exportación de las ribonucleoproteínas del núcleo mediante su interacción con la proteína M1. La proteína NS1, única proteína no estructural de los virus influenza A, tiene varias funciones: unión a ARN de doble cadena, modulación de la replicación vírico y bloqueo de la respuesta celular a la infección, que está mediada por interferón.

1.3 Multiplicación de los virus Influenza

Unión a la superficie celular

Los virus influenza se unen a residuos de ácido siálico, que son los receptores de la membrana de la célula que infectan, a través de su HA. La HA tiene un sitio específico de reconocimiento muy conservado en su cabeza globular a modo de una pequeña hendidura donde alberga al ácido siálico de la glicoproteína receptora de la célula hospedadora. La proteína NA también puede reconocer al receptor mediante un sitio análogo.

Penetración y descapsidación de las partículas víricas

La entrada de los virus en el interior de las células hospedadoras se produce por endocitosis mediada por el receptor. En la vacuola endocítica se produce una disminución drástica del pH que induce un cambio conformacional de la HA y da lugar a la fusión de la membrana del endosoma y la envoltura vírica. Dentro del endosoma, el canal iónico, formado por la proteína M2, expone al interior del virus a un pH bajo, lo que favorece la disociación de la proteína M1 del complejo ribonucleoproteínas víricas (vRNPs), quedando libres en el citoplasma. Las vRNPs son transportadas al núcleo de la célula, probablemente, por señales de localización nuclear contenidas en el complejo RNP (PB1, PB2 y NP), donde tiene lugar la transcripción.

Transcripción y traducción

El mecanismo de transcripción de los virus influenza es único, ya que requiere una cooperación especial entre actividades de la célula y del propio virus. Al ser virus ARN monocatenarios de polaridad negativa, su transcripción es mediada por un complejo ARN polimerasa dependiente de ARN y codificado por el virus, con una función similar a otras ARN transcriptasas de otros virus que tienen como material genético ARN de las mismas características.

Los virus influenza son incapaces de iniciar la síntesis de ARNm o de modificar el extremo 5' de las moléculas de ARNm por encapuchado (*capping*) y metilación. En el caso de los virus influenza, el iniciador de la síntesis de ARNm (un extremo 5', encapuchado y metilado), procede de un ARNm celular sintetizado por la ARN polimerasa II.

El primer paso del proceso de transcripción consiste en la rotura, mediante una endonucleasa codificada por el virus, de una región del extremo 5' del ARNm donador de 10 a 13 nucleótidos corriente abajo del "capuchón". Aunque las ribonucleasas dejan generalmente en el extremo 3' un grupo fosfato en sus productos

de digestión, la endonucleasa de los virus influenza genera productos con un grupo hidroxilo en dicho extremo. De esta forma, el oligonucleótido resultante puede actuar directamente como iniciador o “primer” sin necesidad de desfosforilación.

La síntesis de los distintos ARNm se lleva a cabo por el complejo ARN polimerasa, dependiente de ARN del virus. Cinco de los ocho segmentos de ARN vírico se transcriben de forma monocistrónica y se traducen en las proteínas HA, NA, NP, PB2 y PA, sin embargo, tres de los segmentos de ARN vírico se transcriben, cada uno de ellos, en dos ARN mensajeros mediante un mecanismo de procesamiento del transcrito. Los genes M, NS y PB1 son traducidos en diferentes marcos de lectura generando M1 y M2, NS1 y NS2, y PB1 y PB1-F2, respectivamente.

La NP y la NS1 son proteínas tempranas que se sintetizan en los primeros momentos de la infección (transcripción primaria). La síntesis de ARNm celular queda bloqueada. La NP y la NS1 migran al núcleo. Se cree que un incremento en la concentración de la NP libre cambia la síntesis de ARN mensajeros víricos por ARNc y ARNv. Los ARN víricos sintetizados de *novo* son encapsidados con la NP en el núcleo y sirven como molde para la transcripción secundaria de los ARN mensajeros víricos. Los productos mayoritarios de la traducción, en esta fase tardía de la infección, son M1, HA y NA.

Replicación del genoma vírico

En los virus influenza, como en otros muchos virus, la replicación del material genético es un acontecimiento intermedio entre la síntesis de proteínas tempranas y proteínas tardías. El aumento de la concentración de la proteína NP bloquea la síntesis de ARNm vírico y favorece la síntesis de ARNc. Los ARNcs se asocian a la NP formando RNPs, que son estructuralmente similares a los ARN víricos, pero de polaridad positiva. Estas cRNPs son intermediarios de la replicación que sirven de molde para la síntesis de ARN víricos una vez que el fragmento PA se ha separado del complejo ARN polimerasa. Los nuevos ARN víricos formados se asocian con la NP para formar las distintas nucleocápsides. Como quiera que la replicación de los ocho fragmentos de ARN vírico es independiente, si una célula es infectada por dos virus a la vez, la progenie vírica puede contener RNP víricas provenientes de los dos virus.

Ensamblaje y liberación de los viriones

El ensamblaje de las partículas víricas tiene lugar en dos módulos y localizaciones distintas. Las RNP vírica formadas de *novo* por replications ensamblan en el núcleo de la célula infectada, mientras que la envoltura (de origen celular), la M1 y las proteínas de superficie de los viriones se ensamblan en la superficie celular.

La HA y la NA, una vez sintetizadas, son glicosiladas en el retículo endoplasmático rugoso, procesadas en el aparato de Golgi y transportadas a sitios específicos de la membrana celular denominados *rafts*.

La proteína M1 juega un papel importante en el ensamblaje de las partículas víricas. Por un lado, la M1 interacciona con las regiones de la membrana celular donde se encuentran la HA y la NA y, por otro, penetra en el núcleo celular por difusión pasiva, junto con la NS2, favoreciendo la migración de las ribonucleoproteínas víricas al citoplasma. El complejo ribonucleoproteínas vírica-M1 interacciona con la proteína M1 asociada a la membrana plasmática, dando lugar a los nuevos viriones que se liberan por gemación.

La proteína NA tiene un papel importante en la liberación de las partículas víricas de la superficie celular, así como en evitar la agregación de los viriones para que puedan actuar como partículas infecciosas independientes. De hecho, las regiones de la membrana celular que formarán la envoltura de los viriones sólo contienen glicoproteínas sin ácido siálico.

Uno de los pasos finales en la maduración de las partículas víricas consiste en el procesamiento de la HA mediante proteasas celulares, indispensable para la activación de los viriones liberados. La secuencia de aminoácidos del sitio de procesamiento por las proteasas celulares varía de unas cepas a otras, lo que posibilita que la HA puede ser activada por varias proteasas celulares. Algunas secuencias son reconocidas por proteasas específicas de un tejido y el virus sólo tiene la posibilidad de multiplicarse en ese tejido. No obstante hay secuencias que son reconocidas por proteasas ubicuas, que se encuentran de varios tejidos, permitiendo al virus un mayor rango de lugares de replicación en el hospedador. Los virus de la gripe aviar, de alta virulencia, contienen en su HA secuencias de activación que son reconocidas por proteasas que se encuentran en varios tipos de tejidos.

1.4 Variaciones antigénicas de los virus Influenza

Los virus influenza tienen una gran facilidad para experimentar dos tipos de variaciones en sus principales antígenos de superficie, la HA y la NA, que se denominan deriva antigénica y salto antigénico y que tienen una gran repercusión desde el punto de vista epidemiológico y patogénico.

La deriva antigénica (*antigenic drift*), consiste en pequeños cambios (mutaciones puntuales) respecto a la cepa silvestre que gradualmente se van acumulando. Esto se debe a la falta de fidelidad de la maquinaria de replicación (complejo ARN polimerasa dependiente de ARN) de los virus influenza y en general de todos los virus que tienen como material genético ARN monocatenario de polaridad negativa.

Se ha estimado que la frecuencia de mutaciones puntuales en los virus influenza es del orden de 10^{-4} - 10^{-5} . Teniendo en cuenta que el genoma completo de los virus influenza es de alrededor de 13.600 nucleótidos, la práctica totalidad de las partículas víricas que se originan en una célula tienen algún cambio respecto a la que pudiera considerarse como cepa progenitora. La presión que ejerce el sistema inmune sobre la HA y la NA, también conduce a la deriva antigénica. Estos cambios en la estructura antigénica de los virus influenza humanos, obliga a cambiar las cepas vacunales cada año o cada pocos años. La deriva antigénica se ha detectado también entre los virus de influenza aviarias, pero en menor extensión, debido, posiblemente, a la menor presión inmunológica en aves de vida corta. Los estudios realizados con la HA del virus H3 humano revelaron que una sola mutación puntual puede alterar la estructura de esta glicoproteína, conduciendo a una variación antigénica.

La otra variación es el salto antigénico (*antigenic shift*), que es un cambio drástico en la HA y la NA que ocurre, bien por transmisión directa de un virus influenza no humano al hombre o bien por mezcla de genes de dos virus influenza distintos que infectan la misma célula. En este último caso, teóricamente, se puede originar 256 combinaciones de genomas víricos distintos como consecuencia del barajado de los ocho segmentos de ARN genómicos de cada uno de los dos virus. La mezcla genética está bien documentada *in vitro* e *in vivo* en condiciones de laboratorio. También se sabe que las infecciones mixtas ocurren en la naturaleza con frecuencia y pueden conducir a estas mezclas genéticas. Así, el virus de la influenza Rusa, que estuvo circulando en la década de los 50, reemergió en 1977 en la población humana más joven que no estuvo en contacto con dicho con el virus H1N1 que había circulado en el pasado.

Como consecuencia de estos mecanismos de variación, toda la progenie vírica de una célula es una mezcla muy compleja de partículas víricas y que cualquier muestra vírica es un conjunto de individuos diferentes, es lo que se denomina "*quasispecies*". Esta gran heterogeneidad genética de los virus influenza hace que evolucionen rápidamente para adaptarse a distintas circunstancias, facilitando su replicación en presencia de anticuerpos neutralizantes, diferentes temperaturas o diferentes hospedadores.

1.5 Hospedadores y reservorios de los virus Influenza A

Los virus influenza A infectan al hombre y una gran variedad de animales: cerdos, caballos, mamíferos marinos y aves silvestres y domésticas. Los estudios filogenéticos de los virus influenza A han revelado la existencia de linajes de genes víricos específicos de especie y han demostrado que la prevalencia de la transmisión entre las especies depende de la especie animal. Estos estudios también han revelado que las aves acuáticas son la fuente de todos los virus influenza en el resto de las especies, como se demuestra por el hecho de que en ellas se encuentran todos los subtipos de HA (H1-H16) y de NA (N1-N9).

Virus influenza en las aves

Las aves acuáticas son los principales reservorios de los virus influenza A, siendo el Orden *Anseriformes* (distintos tipos de patos, gansos y cisnes) los hospedadores principales siendo la especie más afectada son el ánade real (*Anas platyrhynchos*). También son reservorios las aves marinas (limícolas, gaviotas, charranes y otras). Todos los subtipos de los virus influenza se han aislado de las aves acuáticas, en las cuales, las infecciones causadas por la mayoría de las cepas son completamente asintomáticas.

En las aves acuáticas los virus influenza replican, preferentemente, en las células que tapizan el tracto intestinal, no causan signos apreciables de enfermedad y son excretados en altas concentraciones en las heces. Se han detectado virus influenza en heces frescas y en el agua de lagos sin concentrar, lo que indica que el virus se transmite muy eficazmente mediante estas aves.

La naturaleza avirulenta de la mayoría de las infecciones por virus influenza en las aves acuáticas puede ser el resultado de la adaptación de estos virus a estos hospedadores a lo largo de varios siglos, creando así un reservorio que asegure la perpetuación de los virus influenza. Esta especulación sugiere fuertemente que las acuáticas, y especialmente los patos, ocupan una posición muy importante y única en la historia natural de los virus influenza.

Estos virus son bastante resistentes a las condiciones ambientales y esta resistencia viene condicionada por el pH, la salinidad y la temperatura del medio acuático. La profundidad y la renovación de los humedales, son factores que intervienen también en la transmisión del virus, así como las especies de aves que se infectan con mayor frecuencia.

En Canadá se han realizado importantes estudios en la diseminación de los virus influenza en patos relacionados con el fenómeno de la migración de estas aves y

se ha observado que un porcentaje alto (20%) de aves jóvenes están infectadas por virus influenza A en el momento de la congregación para la migración, sin que ninguno de los patos muestre síntomas de la enfermedad. También se ha observado que los patos están infectados por múltiples subtipos de virus influenza y, como en estudios realizados en otras latitudes, se han detectado todos los subtipos de hemaglutinina y neuraminidasa.

En los patos silvestres del hemisferio norte, los virus influenza predominan en agosto y septiembre. Las aves jóvenes se infectan, en Canadá, a medida que se van congregando en los humedales, antes de la migración, donde el 30% de las aves disemina los virus influenza. Esta epidemia anual de virus influenza en los patos silvestres, que no causa ningún tipo de cuadro clínico, afecta a la mayoría de aves jóvenes. Durante la migración hacia el sur, las aves continúan diseminando virus y cuando alcanzan el bajo Mississippi, en noviembre, la prevalencia baja hasta el 1,6-2%. En Louisiana, la prevalencia cae hasta un 0,4% en los meses de diciembre y enero. La frecuencia de aislamiento en los meses de primavera, a medida que los patos salvajes regresan a Canadá, es del 0,25%. Esto es suficiente para asegurar que los virus vuelven de nuevo a Canadá. Los virus predominantes varían de unas rutas migratorias a otras y de un año a otro.

Los estudios sistemáticos llevados a cabo en patos silvestres y cisnes de Siberia, que invernan en Japón, revelan que la tasa de aislamiento durante los meses de invierno varía del 0,5 al 9%, mayor que la que se obtiene en Estados Unidos, pero con un comportamiento global similar, que refuerza la idea de que estos virus se perpetúan en una especie de ave en particular.

También se han aislado virus influenza, con una gran variedad de subtipos de HA y NA, en otras aves acuáticas salvajes y en otros lugares, como Europa occidental, Rusia, sudeste Asiático, Australia o Israel, lo que demuestra que el "pool" de genes de los virus influenza de las aves se encuentran ampliamente extendidos por todo el mundo.

Los estudios filogenéticos realizados indican que los virus influenza de Eurasia y Australia son genéticamente distintos de los aislados en América del Norte. Esto se debe, presumiblemente, al confinamiento de las aves en distintas rutas migratorias en cada hemisferio, confirmando que la evolución de los virus influenza puede estar condicionada por las barreras físicas que evitan la mezcla de los hospedadores.

Virus influenza en el cerdo

En los cerdos se han aislado dos subtipos de virus influenza A, H1N1 y H3N2. Estos aislados incluyen el virus influenza porcino clásico H1N1, el H1N1 parecido al de las aves, y el H3N2 parecido al del hombre y al de las aves.

La influenza porcina se observó por primera vez en USA durante la pandemia de gripe del año 1918. Según los trabajos de Shope en los años 30 y los estudios serológicos retrospectivos en el hombre, el virus porcino clásico está antigénicamente relacionado con el virus influenza tipo A que originó la pandemia de gripe en el hombre en 1918. El virus de la influenza porcina ha permanecido en el cerdo y ha sido responsable de una de las enfermedades respiratorias, de estos animales, más prevalentes en América del Norte. Los estudios llevados a cabo en USA durante los años 1976-1978 demostraron que los virus de la influenza porcina prevalecían en un 25% de los animales, los cuales mostraban evidencia de la infección. Además los virus porcinos se aislaban durante todo el año, lo que chocaba con sugerencias anteriores que propugnaban que la aparición del virus tenía una base estacional y persistía en los periodos interepizooticos a través de un complicado mecanismo que implicaba a distintos nematodos parásitos del cerdo.

Los estudios serológicos realizados en USA posteriormente en cerdos, demostraron que el subtipo H1 del virus influenza clásico continuaba circulando con una frecuencia alta (incidencia media, 51%) entre la población porcina en el norte y centro de USA. El subtipo H3 del virus influenza, antigénicamente similar al H3 del hombre, estuvo circulando con baja frecuencia (1,1%), particularmente en el sureste de USA en 1988-1989, aunque no ha habido aislamiento del virus desde 1980.

Los brotes de influenza porcina en Europa han estado asociados, desde 1980, a virus influenza A, antigénica- y genéticamente distinguibles del virus porcino clásico (H1N1) aislado de los cerdos en América del Norte. Los aislados en Europa son similares al subtipo H1N1 aislados de los patos. Los datos existentes sugieren que los virus influenza de las aves (H1N1) se transmitieron a los cerdos y son los que causan significativamente la enfermedad. La epizootiología de la influenza porcina en Europa se complicó, además, con la reintroducción del virus porcino clásico en Italia, en 1976, procedente de América del Norte, aunque este tipo de virus parece que ha sido remplazado por el virus H1N1, parecido al de las aves, a mediados de los 80.

Los virus H3N2, antigénicamente similares a las cepas humanas, se han identificado también en el ganado porcino de América del Norte, Europa y Asia, pero no causan signos clínicos de la enfermedad. Estos virus, mantenidos en los cerdos Europeos, producen ahora signos típicos de la influenza porcina. Los datos disponibles sugieren que sus genes NP y NS han sido remplazados por los correspondientes genes de los virus H1N1 semejantes a los de las aves que cocirculan en Europa. No obstante, algunos de los virus H3N2 porcinos aislados en Asia son enteramente parecidos a los de las aves.

En Japón, donde los virus de la influenza porcina (H1N1) son enzoóticos y los virus H3N2 son o bien enzoóticos o periódicamente introducidos en el cerdo a partir del hombre, se han detectado recombinaciones H1N2 (Hsw1N2). El aislamiento de

estos virus demuestra que la recombinación puede ocurrir en la naturaleza entre virus influenza A en los cerdos, aunque estos virus recombinantes no den lugar a cepas epidémicas.

Durante 1976 se aisló un virus de la influenza porcina (H1N1) a partir de varios reclutas de Fort Dix, uno de los cuales murió de gripe. Posteriormente, se aisló un virus antigénica- y genéticamente idéntico de un hombre y un cerdo en una misma granja de Wisconsin, confirmando los estudios previos que implicaban a los virus porcinos en la gripe humana. Los estudios serológicos llevados a cabo en trabajadores de mataderos indican el virus de la influenza porcina se transmiten al hombre con relativa frecuencia (hasta el 20% de los trabajadores, en 1977, tenían anticuerpos frente al virus de la influenza porcina), No obstante, en los últimos años, ninguno de estos incidentes provocó una epidemia de gripe en el hombre. Sin embargo, el virus porcino, ocasionalmente, se aísla de individuos con enfermedad respiratoria que eventualmente es mortal.

Toda esta información nos indica que los cerdos son reservorios importantes de los virus influenza H1N1 y H3N2 y que pueden estar implicados en la transmisión interespecie de los virus influenza. Aunque estas cepas han mostrado una capacidad limitada de transmisión del cerdo al hombre, su mantenimiento en los cerdos y la frecuente introducción de nuevos virus procedentes de otras especies, puede ser importante en la generación de cepas pandémicas de la gripe humana.

Virus influenza en el caballo

El primer virus influenza aislado de caballos data de 1956, no obstante, basándonos en la descripción de las enfermedades equinas, estos virus han estado circulando, probablemente, en este ganado durante siglos.

Se han identificado dos subtipos de virus influenza A en caballos (H3N8 y H7N7) que se conocen, comúnmente como virus equino 2 y virus equino 1 respectivamente. Ambos subtipos producen signos de la enfermedad similares, aunque las infecciones producidas por el virus equino 2 son más graves. La cocirculación de los dos subtipos de virus en la población equina ofrece la posibilidad de recombinación genética. Aunque los análisis serológicos no han detectado la recombinación predecible, los análisis de hibridación ARN-ARN competitiva y la secuencia de nucleótidos indican que el intercambio genético, de genes víricos que codifican proteínas internas, se ha producido en la naturaleza.

El virus H7N7 podría haber desaparecido, ya que no se aísla de caballos desde 1977. No obstante, una vigilancia serológica realizada en todo el mundo en los años 90 demuestra que este virus puede estar circulando aún, a niveles marginales, en Asia Central.

A finales de la década de los 80 se detectaron brotes de influenza equina en Sudáfrica, India y China, lugares donde no se conocía que circularan estos virus. El agente causal del brote Sudafricano se identificó como un virus H3N8, procedente, probablemente, de caballos importados de USA. El virus responsable del brote Chino es especialmente intrigante. Aunque contiene los mismos antígenos de superficie, H3N8, que otros virus influenza equino 2 comunes, sus características genéticas son parecidas a los virus de las aves, indicando que otro virus H3N8 de procedencia aviar se introdujo en los caballos, no se sabe cómo. No obstante, los virus influenza aviares con esta combinación de proteínas de superficie (H3N8) podrían tener una ventaja selectiva sobre otros subtipos para la replicación en caballos. Los estudios seroarqueológicos indican que un virus H3N8 apareció en la población humana en 1890, coincidente con los registros históricos de una influenza pandémica en aquel año. Este hecho tiene un precedente en Europa, donde un virus H1N1 fue introducido de las aves a los cerdos a principio de la década de los 80.

Los estudios filogenéticos indican que el gen de la hemaglutinina del subtipo H3 se introdujo en el caballo procedente de las aves hace mucho tiempo y se ha mantenido en esta especie. Los análisis que se han llevado a cabo sobre otros genes de los virus influenza de los caballos, también demuestran que el intercambio de genes de los virus del caballo y otras especies es limitado. Estos hallazgos sugieren que el caballo es habitualmente un reservorio final para los virus influenza A.

Virus influenza en el perro

Recientemente se ha descrito la transmisión de un virus influenza equino a galgos de carrera en el canódromo de Florida y la aparición de un nuevo virus influenza específico para estos animales. Este virus está asociado con una enfermedad respiratoria aguda. Los análisis realizados mediante la técnica ELISA, PCR, ensayos de neutralización, secuencia de varios lotes de los ocho segmentos génicos, y análisis filogenético, demostraron que los virus aislados de los galgos eran muy similares a los virus de la influenza equina (H3N8) contemporáneos, con los que comparten una homología de más del 96%. Como contraste, genes representativos de virus influenza A de aves, de cerdos, y del hombre, sólo presentaron del 80-94% de identidad con el aislado canino. Estos datos han permitido identificar un nuevo virus influenza A canino: A/Canine/Florida/43/2004(H3N8), estrechamente relacionado con los virus influenza A equinos. Debido a que los genes del virus aislado de los galgos es de origen equino, en este estudio se concluye que el genoma completo de un virus influenza equino se ha transmitido al perro.

Virus influenza en otras especies: focas, visones y ballenas

En 1979-1980, aproximadamente el 20% de la población de focas de la costa noreste de USA murieron como consecuencia de una enfermedad respiratoria grave con un cuadro típico de una neumonía primaria de origen vírico.

Se aislaron virus influenza A del subtipo H7N7, (A/Seal/Massachussets/1/80), en pulmón y cerebro de las focas muertas. Los análisis de hibridación competitivos ARN-ARN mostraron que todos los genes estaban estrechamente relacionados con los de diferentes cepas de virus influenza de las aves. No obstante, el comportamiento biológico de los virus se asemejaba más a las cepas de mamíferos, replicando a títulos altos en hurones, gatos y cerdos. La replicación de estos virus fue pobre en distintas especies de aves, no producían signos de la enfermedad y no se diseminaban en las heces. Esto se debe, probablemente, a una adaptación rápida del virus a los hospedadores mamíferos.

No se sabe si el virus A/Seal/Massachussets/1/80(H7N7) se originó por transmisión desde las aves a las focas, o si la influenza en estos animales escapó a la detección. La información disponible, serológica y biológica, favorecen la primera explicación, ya que los estudios de vigilancia no nos suministran ninguna evidencia serológica de infección por influenza en los animales supervivientes en Nueva Inglaterra. Además, no se ha detectado el virus en focas después de 1980.

El virus influenza A/Seal/Massachussets/1/80 (H7N7) representa la primera evidencia de que una cepa en la que todos sus genes derivan de un virus influenza aviar esté asociado con la enfermedad grave en una población de mamíferos en la naturaleza. Esto apunta a la posibilidad de que algunos virus influenza del hombre y de los animales deriven directamente de cepas aviares como se postula para la cepa pandémica de 1918.

Otro virus influenza, del subtipo H4N5 y baja mortalidad (2-4%), fue el causante de la muerte de varias focas en las costas de Nueva Inglaterra (USA) en 1983. Cada uno de los ocho segmentos de ARN estaba relacionado con virus influenza aviares, pero era diferente del virus A/Seal/Massachussets/1/80(H7N7). El aislamiento de este segundo virus de las focas indica que estos animales podrían ser importantes en la ecología de los virus influenza.

Se han aislado dos subtipos de virus influenza A (H13N2 y H13N9) procedentes de una ballena piloto varada. El análisis genético de H13N9 demostró que el virus se había introducido recientemente en la ballena y procedente de las aves. Otro subtipo, H1N3, se ha aislado de ballenas en el Pacífico Sur.

Los virus influenza A aislados de visones de granja son de origen aviar y del subtipo H10N4. Estos virus causan una infección sistémica. Se ha demostrado experi-

mentalmente que los visones son susceptibles a virus influenza A procedentes de otras especies.

Todos los datos aportados demuestran que la transmisión de los virus influenza A entre las especies son relativamente frecuentes, principalmente de las aves a los mamíferos. Las epidemias tienden a ser autolimitantes, es decir, que los virus que se introducen por primera vez no se mantienen en especies animales como visones, ballenas y focas.

1.6 Determinantes moleculares de la restricción del rango de hospedadores

La transmisión de los virus influenza tiene lugar entre distintas especies, no obstante hay grupos de virus que raramente se detectan en especies diferentes a la que es su hospedador habitual.

Se dice que la restricción en el rango de hospedador es parcial, precisamente, por la transmisión interespecie observada. Sin embargo, los virus de la influenza aviaria no se replican eficientemente en el hombre; de modo similar, los virus de la influenza humana no se desarrollan en los patos.

Los factores víricos y del hospedador, que determinan el rango de especies infectadas por los virus influenza, no se conocen con detalle. Del mismo modo, tampoco se conoce con exactitud los mecanismos mediante los cuales los virus cruzan la barrera de hospedador. No obstante, la investigación para aclarar estos extremos se ha centrado en los genes que codifican la HA, la NA y otros productos.

- **HA.** La hemaglutinina desempeña un papel importante en la restricción del rango de hospedador, fundamentalmente porque es la molécula que reconoce el receptor de la célula del hospedador, de naturaleza sialiloligosacáridica, que es infectada por el virus.

La especificidad del receptor para los virus influenza varía según la especie animal de la que se aísla el virus. En el hombre, los virus influenza reconocen preferentemente, dentro de la cuarentena larga de ácidos siálicos que se conocen, al N-acetilneuramínico (α -NeuAc), el cual tiene a la galactosa (Gal) como monosacárido contiguo en la secuencia estructural oligosacáridica, y siendo el enlace $\alpha 2,6$ (NeuAca $2,6$ Gal). Los virus influenza aviares y equinos reconocen al α -NeuAc unido a la Gal contigua del oligosacárido mediante un enlace $\alpha 2,3$ (NeuAca $2,3$ Gal).

En las células de la tráquea del caballo y en las intestinales del pato, donde se replica el virus, predominan oligosacáridos con enlaces NeuAca $2,3$ Gal

en el extremo mientras que en las células epiteliales de la tráquea del hombre contiene principalmente uniones NeuAca2,6Gal en el extremo del oligosacárido. Curiosamente, en las células epiteliales de la tráquea del cerdo predominan ambos tipos de enlaces, NeuAca2,6Gal y NeuAca2,3Gal, lo que explica que estos animales sean muy susceptibles a los virus influenza del hombre y de las aves.

De este modo, la especificidad de hospedador de los virus influenza podría verse afectada por la abundancia de estos dos tipos de enlace, ácido siálico-galactosa en la superficie celular. Estas diferencias en la especificidad vienen determinadas por la estructura, del sitio de unión al receptor, de la hemaglutinina HA. Así, la presencia del aminoácido leucina en la posición 226 (Leu-226) del subtipo H3 de los virus humanos, confiere especificidad por el enlace NeuAca2,6Gal, mientras que la presencia de Gln-226 en la HA de los virus del caballo y de las aves confiere especificidad por el enlace NeuAca2,3Gal. Varios aminoácidos más de la HA, también están implicados en la determinación de la especificidad del receptor.

El gen HA del virus de la pandemia de Hong Kong de 1968, derivó de un virus aviar. La secuencia de aminoácidos de la HA de la cepa precursora hipotética, que inmediatamente precedió a la cepa pandémica, indicó que cambiaron menos de seis aminoácidos durante la transición ave-hombre. Cada una de estas alteraciones modificó la porción de la cabeza de la HA, incluyendo el área que rodea a la depresión de unión al receptor. Una de estas mutaciones afectó a la posición 226, cambiando Glu por Leu. Otras tres mutaciones ocurrieron en las posiciones 62, 144 y 193, que constituyen los sitios más variables de la molécula, pudiendo, cada una de ellas, ser sustituidas por tres o cuatro aminoácidos diferentes, y que son las diferencias que se encuentran en las HAs de los virus influenza H3.

Una posible interpretación de estos datos es que estas mutaciones reflejan la adaptación a un nuevo hospedador, pero también podrían representar las fases tempranas de la deriva antigénica (*antigenic drift*), antes de la detección del virus porque todos los cambios ocurrieron dentro del sitio antigénico.

- **NA.** La neuraminidasa también juega su papel en la discriminación del rango de hospedador de los virus influenza. Por ejemplo, un virus recombinante que contenga todos los genes de un virus de pato excepto la NA, que sea de un virus influenza humano, no se desarrolla en los patos.

Como en el caso de la HA, la especificidad de sustrato de la NA parece contribuir a la replicación eficaz del virus en la célula del hospedador. La NA de un virus aviar N2, que es muy específica para la hidrólisis del enlace

NeuAca2,3Gal, adquiere especificidad para la hidrólisis del enlace NeuAca2,6Gal durante su evolución en el hombre. Esta adquisición se corresponde con la especificidad de la HA del virus humano, enfatizando la importancia de ambas glicoproteínas en la eficiente replicación de los virus en los animales.

No obstante, los requerimientos para la especificidad de sustrato de la NA no parece que sean tan restringidos como para la HA. Se ha observado que las NAs de los virus N2 humanos continúan reconociendo el enlace NeuAca2,3Gal poco tiempo después de su introducción en el hombre, procedente de las aves, mientras que las HAs eran preferentemente específicas para el enlace NeuAca2,6Gal.

- **Otros productos génicos.** Los genes que codifican las proteínas internas de los virus influenza, es probable que influyan, también, en la especificidad de hospedador. Se ha observado que los virus influenza que poseen proteínas internas codificadas por genes de virus aviares, y el resto de las proteínas codificadas por genes de virus humanos, muestran un crecimiento atenuado en los monos ardilla comparado con el de los virus humanos parentales.

Del mismo modo, los virus recombinantes con genes HA y M de virus de aves silvestres, y otros genes de virus humanos (incluyendo la NP) no se multiplican en pollos ni en fibroblastos de embriones de pollo, pero replican bien en células de origen mamífero. Estos datos sugieren que la NP y otras proteínas internas participan en la restricción del rango de hospedador.

Resultados similares se han obtenido cuando se ha introducido el gen PB1 de origen aviar en un virus humano. Esta combinación dio lugar a una atenuación de la replicación vírica en células MDCK y en monos ardilla y sin embargo estos virus replicaron bien en células de riñón de pollo.

También se ha observado que la sustitución de un solo gen (el gen PB2 de un virus aviar y todos los demás de un virus humano) muestra un fenotipo de restricción en el rango de hospedador, caracterizado por la multiplicación eficiente en células de ave pero no en células de mamífero. El cambio de un solo aminoácido en la proteína PB2, Glu-627 en los virus aviares y Lys-627 en los virus humanos, fue el responsable en la restricción del hospedador a nivel celular.

Todos estos datos se pueden interpretar como una incompatibilidad entre los productos de los genes víricos o como una contribución de estos productos génicos a la restricción en el rango de hospedador.

Bibliografía

- ALEXANDER, D.J., LISTER, S.A., JOHNSON, M.J., RANDALL, C.J., THOMAS P.J. (1993): "An outbreak of highly pathogenic avian influenza in turkeys in Great Britain in 1991", *Vet Rec*, 132: 535-536.
- ALEXANDER, D.J., PARSONS, G., MANVELL, R.J. (1986): "Experimental assessment of the pathogenicity of eight avian influenza A viruses of H5 subtype for chickens, turkeys, ducks and quail", *Avian Pathol*, 15: 647-662.
- ALMOND, J.W. (1977): "A single gene determines the host range of influenza virus". *Nature* (London) 270: 617-618.
- BASHIRUDDIN, J.B., GOULD, A.R., WESTBURY, H.A. (1992): "Molecular pathotyping of two avian influenza viruses isolated during the Victoria 1976 outbreak", *Aust Vet J*, 69: 140-142.
- BEAN, W.J., COX, N.J., KENDAL, A.P. (1980): "Recombination of human influenza A viruses in nature", *Nature* (London), 284: 638-640.
- BEAN, W.J., SCHELL, M., KATZ, J., KAWAOKA, Y., NAEVE, C., GORMAN, O., WEBSTER, R.G. (1992): "Evolution of the H3 influenza virus hemagglutinin from human and nonhuman hosts", *J. Virol*, 66: 1.129-1.138.
- BEARE, A.S., WEBSTER, R. (1991): "Replication avian influenza viruses in humans", *Arch Virol*, 119:37-42.
- BONIN, J., SCHOLTLSSEK, C. (1983): "Mouse neurotropic recombinants of influenza A viruses", *Arch Virol*, 75: 255-268.
- BOSCH, F.X., ORLICH, M., KLENK, H.D., ROTT, R. (1979): "The structure of the hemagglutinin, a determinant for the pathogenicity of influenza virus", *Virology*, 95: 197-207.
- BRIDGES, S., WILLIAMS, W., MAK, K.H., KATZ, J.M., THOMPSON, W.W., COX, N.J. and FUKUDA, K. (1999): "Case-control study of risk factors for avian influenza A (H5N1) disease, Hong Kong, 1997", *J. Infect Dis*, 180: 505-508.
- BROWN, L.H., HILL, M.L., HARRIS, P.A., ALEXANDER, D.J., McCAULEY, J.W. (1997): "Genetic characterisation of an influenza A virus of unusual subtype (H1N7) isolated from pigs in England", *Arch Virol* 142: 1045-1050.
- CALLAN, R.J., EARLY, G., KIDA, H., HINSHAW, V.S. (1995): "The appearance of H3 influenza viruses in seals", *J Gen Virol*, 76: 199-203.
- CASTRUCCI, M.R., DONATELLI, I., SIDOLI, L., BARIGAZZI, G., KAWAOKA, Y., WEBSTER, R.G. (1993): "Genetic reassortment between avian and human influenza A viruses in Italian pigs", *Virology*, 193: 503-506.

- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) (2006): "Update: influenza activity-United States and worldwide", *Morb Mortal Wkly Rep*, 55: 1.021-1.023.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (1998): "Update. Isolation of avian influenza A (H5N1.) viruses from humans-Hong Kong, 1997-1998", *Morb Mortal Wkly Rep*, 46: 1.245-1.247.
- CLASS, E.J., OSTEMHAUS, A.E., VAN BEEK, R., DE JONG, J.C. *et al.* (1998): "Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus", *Lancet* 351: 472-477.
- COUCEIRO, J.N., PAULSON, J.C., BAUM, L.G. (1993): "Influenza virus strains selectively recognize sialyloligosaccharides on human respiratory epithelium: the role of the host cell in selection of hemagglutinin receptor specificity", *Virus Res*, 29: 155-165.
- CROSBY, A.W. (1989): *America's forgotten pandemic: the influenza of 1918*, Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom.
- DESPHANDE, K.L., FRIED, V.A., ANDO, M., WEBSTER, R.G. (1987): "Glycosylation affects cleavage of an H5N2 influenza virus hemagglutinin and regulates virulence", *Proc Natl Acad Sci USA*, 84: 36-40.
- EASTERDAY, B.C., HINSHAW, V.S., HALVORSON, D.A. (1997): "Influenza". En CALNEK, B.W., BAMES, H.J., BEARD, C.W., McDUGALD, L.R. and SAIF, Y.M. (ed.), *Diseases of poultry*. Iowa State University Press, Ames., p. 583-605
- GAMBARYAN, A.S., TUZIKOV, A.B., PISKAREV, V.E. *et al.* (1997): "Specification of receptor-binding phenotypes of influenza virus isolates from different hosts using synthetic sialylglycopolymers: non-egg-adapted human H1 and H3 influenza A and influenza B viruses share a common high binding affinity for 6'-sialyl (N-acetyl)lactosamine", *Virology*, 232: 345-350.
- GAO, P., WATANABE, S., ITO, T. *et al.* (1999): "Biological heterogeneity, including systemic replication in mice, of H5N1 influenza A virus isolates from humans in Hong Kong", *J. Virol*, 73: 3.184-3.189.
- GARDA, M., CRAWFORD, J.M., LATIMER, J.W., RIVERA-CRUZ, E., PERDUE, M.L. (1996): "Heterogeneity in the haemagglutinin gene and emergence of the highly pathogenic phenotype among recent H5N2 avian influenza viruses from Mexico", *J Gen Virol*, 77: 1.493-.1.504.
- GARCÍA-SASTRE, A., EGOROV, A., MATASSOV, D., BRANDT, S., LEVY, D.E., OURBIN E., PALESE, P., MUSTER, T. (1998): "Influenza A virus lacking the NS1 gene replicates in interferon-deficient systems", *Virology*, 252: 324-330.
- GARTEN, W., KLENK, H.D. (1999): "Understanding influenza virus pathogenicity", *Trends Microbiol*, 7: 99-100.

- GOTO, H., KAWAOKA, Y. (1998): "A novel mechanism for the acquisition of virulence by a human influenza A virus", *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 10.224-10.228.
- GUAN, Y., SHORTRIDGE, K.F., KRAUSS, S., LI P.H., KAWAOKA, Y., WEBSTER, R.G. (1996): "Emergence of avian H1N1 influenza viruses in pigs in China", *J Virol*, 70: 8.041-8.046.
- GUAN, Y., SHORTRIDGE, K.F., KRAUSS, S., LI, P.H., WEBSTER, R.G. (1999): "Molecular characterization of H9N2 influenza viruses: were they the donors of the «inteARNI» genes of H5N1 viruses in Hong Kong?", *Proc Natl Acad Sci USA*, 96: 9.363-9.367.
- GUBAREVA, L.V., MCCULLERS, J.A., BETHELL, R.C., WEBSTER, R.G. (1998): "Characterization of influenza NHongKong/156/97 (H5N1) virus in a mouse model and protective effect of zanarnivir on IliN1 infection in mice", *J Infect Dis*, 178: 1.592-1.596.
- GUO, Y., WANG, M., KAWAOKA, Y., GONNAN, O., LTO, T., SAITO, Y., WEBSTER, R.G. (1992): "Characterization of a new avian-like influenza A virus from horses in China". *Virology*. 188: 245-255.
- GUO, Y., WANG, M., ZHENG, G.S., LI W., KAWAOKA, Y., WEBSTER, R.G. (1995): "Seroepidemiological and molecular evidence for the presence of two H3N8 equine influenza viruses in China in 1993-94", *J Gen Virol*, 76: 2009-2014.
- HALPIN, J. (2005): "Avian flu from an occupational health perspective". *Arch Environ Occup Health*, 60: 62-69.
- HINSHAW, V.S., BEAN, W.J., GERA, J.R., FIORELLI, P., EARLY, G., WEBSTER, R.G. (1986): "Characterization of two influenza A viruses from a pilot whale". *J Virol*, 58: 655-656.
- HINSHAW, V.S., BEAN, W.J., WEBSTER, R.G., SRIRAM, G. (1980): "Genetic reassortment of influenza A viruses in the intestinal tract of ducks", *Virology*, 102: 412-419.
- HORIMOTO, T., KAWAOKA, Y. (2006): "Strategies for developing vaccines against H5N1 influenza A viruses", *Trends Mol Med*, 2006 Sep 28; [Epub ahead of print].
- 2001: "Pandemic threat posed by avian influenza A viruses", *Clin Microbiol Rev*, 14: 129-149
- 1994: "Reverse genetics provides direct evidence for a correlation of hemagglutinin cleavability and virulence of an avian influenza A virus", *J Virol*, 68: 3.120-3.128.
- ITO, T.J., COUCEIRO, S., KELM, S., BAUM, L.G. *et al.* (1998): "Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential". *J Virol*, 72: 7.367-7.373.

- ITO, T., OKAZAKI, K., KAWAOKA, Y., TAKADA, A., WEBSTER, R.G. and KIDA, H. (1995): "Perpetuation of influenza A viruses in Alaskan waterfowl reservoirs", *Arch Virol*, 140: 1.163-1.172.
- KAPLAN, M. and BEVERIDGE, W.I. (1972): "WHO coordinated research on the role of animals in influenza epidemiology: introduction", *Bull. WHO* 47: 439-448.
- KIDA, H., ITO, T. YASUDA, J., SHIMLZU, Y., ITAKURA, C., SHORTRIDGE, K.F., KAWAOKA, Y. and WEBSTER, R.G. 1994: "Potential for transmission of avian influenza viruses to pigs". *J Gen, Virol*, 75: 2.183-2.188.
- Kida, H., Shortridge, K.F. and Webster, R.G. (1988): "Origin of the hemagglutinin gene of H3N2 influenza viruses from pigs in China", *Virology*, 162: 160-166.
- KOTHALAWALA, H., TOUSSAINT, M.J. and GRUYS, E. "An overview of swine influenza". *Vet Q*, 28: 46-53.
- LAMB, R.A. and R.M. KRUG (1996): "Orthomyxoviridae: the viruses and their replication", p. 1.353-1.395. In B.N. FIELDS, D.M. KNIPE AND P.M. HOWLEY (ED.), *Fields virology*, 3rd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, Pa.
- LI, S.Q., LLU, C.G., KLIMOV, A., SUBBARAO, K., PERDUE, M.L., MO, D., Y. Y. Ji, WOODS, L., HIETALA, S. and BRYANT, M. (1999): "Recombinant influenza A virus vaccines for the pathogenic human A Hong Kong 97 (H5N1) viruses", *J, Infect, Dis*, 179: 1.132-1.138.
- LIN, J., ZHANG, J., DONG, X., FANG, H. *et al.* (2006): "Safety and immunogenicity of an inactivated adjuvanted whole-virion influenza A (H5N1) vaccine: a phase I randomised controlled trial", *Lancet*, 368: 991-997.
- LU, X.H., TUMPEY, T.M., MORKEN, T., ZAKI, S.R., COX, N.J. and KATZ, J.M. (1999): "A mouse model for the evaluation of pathogenesis and immunity to influenza A (H5N1) viruses isolated from humans", *J Virol*, 73: 5.903-5.911.
- MAK, A., RAHMANIAN, R., LEI, V., LAWRENCE, D., KRAJIDEN, M., BRUNHAM, R.C., SKOWRONSKI, D., LI, Y., BOOTH, T., GOH, SH., PETRIC, M. (2006): "Longitudinal analysis of genotype distribution of influenza a virus from 2003 to 2005", *J Clin Microbiol*, 44: 3.583-3.588.
- MATROSOVICH, M., ZHOU, N. KAWAOKA, Y. and WEHSTER, R. (1999): "The surface glycoproteins of H5 influenza viruses isolated from humans, chickens, and wild aquatic birds have distinguishable properties", *J Virol*, 73: 1.146-1.155.
- MOUNTS, A.W., KWONG, H., IZURIETA, H.S., HO, Y.Y., AU, T.K., LEE, M.C.B.
- NEROME, K., Y. KANEGAE, K. F. SHORTRIDGE, SUGITA, S. and ISHIDA, M. (1995): "Genetic analysis of porcine H3N2 viruses originating in Southern China", *J. Gen Virol*, 76: 613-624.

- PERDUE, M. 1., GARCÍA, M. and SENNE, D. (1997): "Virulence-associated sequence duplication at the hemagglutinin cleavage site of avian influenza viruses", *Virus Res.* 49: 173-186.
- POTTER, C.W. (1998): "Chronicle of influenza pandemics". En NICHOLSON, K.G., WEBSLER, R.G. and HAY, A.J. (ed.), *Textbook of influenza*. Blackwell Scientific Publications, Ltd., Oxford, United Kingdom. p. 3-18.
- REID, A.H., FANNING, T.G., HULTIN, J.V. and TAUBENBERGER, J.K. (1999): "Origin and evolution of the 1918 «Spanish» influenza virus hemagglutinin gene", *Proc Natl Acad Sci USA*, 96: 1.651-1.656.
- ROTT, R., KLENK, H.D. NAGAL, Y. and TASHIRO, M. (1995): "Influenza viruses, cell enzymes, and pathogenicity", *Am J Respir Crit Care Med*, 152: S16-S19.
- ROWE T., ABEARNTHY, R.A., HU-PRIMMER, J. THOMPSON, W.W., LU, X.H., LIM, W., FUKUDA, K., COX, N.J. and KATZ, J.M. (1999): "Deletion of antibody to avian influenza A (H5N1) virus in human serum by using a combination of serologic assays", *J Clin Microbiol*, 37: 937-943.
- SCHOLTISSEK, C. and NAYLOR, E. (1988): "Fish farming and influenza pandemics", *Nature* (London), 331:215.
- SENNE, D.A., PANIGRAHY, B., KAWAOKA, Y.J., PEARSON, E., SÜSS, J., LIPKIND, M., KIDA, H. and WEBSTER, R.G. (1996): "Survey of the hemagglutinin (HA) cleavage site sequence of H5 and H7 avian influenza viruses: amino acid sequence at the HA cleavage site as a marker of pathogenicity potential", *Avian Dis*, 40: 425-437.
- SHORTRIDGE, K.F., ZHOU, N.N., GUAN, Y., GAO, P., ITO, T., KAWAOKA, Y., KODIHALLI, S., KRAUSS, S., MARKWELL, D., MURTI, K.G., NORWOOD, M., SENNE, D., SIMS, L. TAKADA, A. and WEBSTER, R.G. (1998): "Characterization of avian H5N1 influenza viruses from poultry in Hong Kong", *Virology*, 252: 331-342.
- STEPHENSON, I. (2006): "H5N1 vaccines: how prepared are we for a pandemic?", *Lancet*, 368: 965-96.
- SUÁREZ, D.L., PERDUE, M.L., COX, N., ROWE, T., BENDER, C.J. HUANG and D.E. SWAYNE (1998): "Comparisons of highly virulent H5N1 influenza A viruses isolated from humans and chickens from Hong Kong", *J Virol*, 72: 6.678-6.688.
- TAUBENBERGER, J.K., REID, A.H., KRAFFT, A.E., BIJWAARD, K.E. and FANNING, T.G. (1997): "Initial genetic characterization of the 1918 «Spanish» influenza virus", *Science*, 275: 1.793-1.796.
- TODD, B. (2006): "Avian influenza update", *Am J Nurs*, 10.630-31.
- VELKERS, F.C., BOUMA, A., MATTHIJS, M.G., KOCH, G., WESTENDORP, S.T. and STEGEMAN, J.A. (2006): "Outbreak of avian influenza H7N3 on a turkey farm in the Netherlands", *Vet Rec*, 159: 403-405.

- VON ITZSTEIN, M., WU, W.Y., KOK, G.B., PEGG, M.S., DYASON, J.C. *et al.* (1993): "Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication", *Nature* (London), 363: 418-423.
- WEBSTER, R.G. (1993): "Are equine 1 influenza viruses still present in horses?" *Equine Vet. J.*, 25: 537-538.
- WEBSTER, R.G., BEAN, W.J., GORMAN, O.T., CHAMBERS, T.M. and KAWAOKA, Y. (1992): "Evolution and ecology of influenza A viruses", *Microbiol Rev*, 56: 152-179.
- XU, X.Y., SUBBARAO, K., COX, N.J. and GUO, Y.J. (1999): "Genetic characterization of the pathogenic influenza A/Goose/Guangdong/1/96 (H5N1) virus: Similarity of its hemagglutinin gene to those of H5NI viruses from the 1997 outbreaks in Hong Kong", *Virology*, 261: 1.5-1.9.
- ZHANG, G., SHOHAM, D., GILICHINSKY, D., DAVYDOV, S., CASTELLO, J.D., ROGERS, S.O. (2006): "Evidence for influenza A virus ARN in Siberian lake ice", *J Virol*, 2006 Oct 11; [Epub ahead of print].

2. HISTORIA DE LA INFLUENZA

2.1 Datos Antiguos

La influenza parece haber afectado a la humanidad desde el comienzo de la historia de la medicina. La aparición súbita de una enfermedad respiratoria que afectaba a un porcentaje elevado de la población durante unas semanas y desaparecía más tarde son características que permiten identificar con relativa seguridad a la influenza en los textos antiguos, ya que si bien el cuadro clínico podría confundirse con el de otras enfermedades respiratorias, la epidemiología deja pocas dudas.

Estudiando la evolución de los genes de la hemaglutinina de los virus influenza de tipo A y de tipo B y el gen de la hemaglutinina esterasa de los virus influenza del tipo C y el grado de evolución de estas glicoproteínas de la cubierta de los virus influenza en sus reservorios naturales se ha estimado que los virus de tipo A y B habrían comenzado a diferenciarse del tipo C hace unos 8.000 años y a distinguirse entre sí hace unos 4.000 años. Por otro lado, se ha estimado que la primera divergencia entre los virus de tipo A en subtipos diferenciados sucedió hace unos 2.000 años.

Muchas fuentes citan que Hipócrates describe la influenza en el VI Libro de las Epidemias en el año 412 a.d.C., pero lo que describe realmente es la denominada "tos de Perinthus", que podría abarcar diversas enfermedades como la influenza, la difteria, o la tos ferina.

En el otoño del año 212 a.d.C, Tito Livio describe una epidemia que algunos historiadores identifican con influenza y dice que, durante el sitio de los cuarteles de Acradina, en Siracusa, *"ambos bandos fueron visitados por la pestilencia, una calamidad que fue suficientemente fuerte como para hacerles olvidar la guerra. Los que atendían a los enfermos también contrajeron la enfermedad y se olvidaron las tradiciones funerarias dejando los muertos donde se encontraban"*.

Según Francisco Guerra, *" la aparición de la influenza en España es difícil de datar, si bien los cronistas apuntaron a que era de origen asiático, pues siempre progresaba de Oriente a Occidente"*. Joaquín de Villalba (1802), citado por F. Guerra, sugiere que apareció en España procedente de Italia en el año 590 porque hubo entonces una epidemia con sus características, de la que quedó la costumbre de

responder a los estornudos que presagian la enfermedad con el saludo "*Dominus tecum*", que se ha conservado hasta hoy en el "*Jesús*". Mucho más tarde, en 1405, se citan epidemias de catarros en Sevilla.

Un autor persa, Ebn-al-Atir menciona una epidemia, que podría ser influenza, que comenzó en Asia Central en los años 885-856 y que se diseminó por Persia causando la muerte de un gran número de personas.

La primera descripción en la que se describen síntomas de influenza es la de una epidemia en Inglaterra en el año 1173 y en los siglos xiv y xv hay también varias descripciones de epidemias locales.

En 1358 Villani usó en Florencia por primera vez el término "influenza" porque consideraba que la enfermedad se debía a la "*influenza di freddo*" o "*di stelle*". La importancia del frío en el desencadenamiento del cuadro clínico de la influenza es evidente y el atribuir la enfermedad a la influencia de las estrellas se debe a la íntima relación que existía en la Edad Media entre la medicina y la astrología.

El término influenza se ha mantenido hasta nuestros días principalmente para hablar de las infecciones o las enfermedades que causan los virus influenza en los animales, mientras que la enfermedad humana es conocida comúnmente como "gripe", un término de origen francés que apareció en el siglo xviii.

La influenza fue la primera enfermedad que los españoles llevaron al Continente Americano durante la conquista de América. Las enfermedades infecciosas fueron, en buena medida, las principales responsables de la Leyenda Negra porque, aunque fuera inadvertidamente contribuyeron a diezmar las poblaciones nativas y a facilitar la colonización.

Según F. Guerra (1999), la principal causa de los escritos de Bartolomé de las Casas que sirvieron de pretexto principal para la Leyenda Negra fueron los efectos de la influenza en las poblaciones nativas americanas.

El mismo historiador indica que "*hasta hace una década, el descenso demográfico observado en los primeros años se había culpado a la viruela, pero esta enfermedad fue introducida en la isla de Santo Domingo por esclavos negros procedentes de África en 1518*".

Cordero del Campillo en "*Crónica de Indias. Ganadería, medicina y veterinaria*" recoge diversos datos históricos. Según estos datos, en el segundo viaje a América de Cristóbal Colón, que embarcó en la Gomera caballos y cerdos, tanto los tripulantes como los animales padecieron un proceso identificable con la influenza.

El médico de la expedición, Diego Álvarez Chanca, comenta que "*...la gente ha adolecido en cuatro o cinco días el tercio della...*", una forma de contagio rápido típico de la influenza.

Cuando las naves llegaron a la isla dominicana en 1493, la enfermedad apareció al día siguiente del desembarco y afectó a los españoles y con mucha más intensidad a los indígenas que sin duda no tenían ninguna inmunidad contra el virus. Bartolomé de las Casas habla de que *"comenzó de golpe la gente a caer enferma"* y Fernández de Oviedo dice que *"...murieron más de las dos partes o la mitad de los españoles, y de los propios indios murieron tantos que no se pudieron contar..."*

Desde Santo Domingo, a lo largo del siglo XVI la influenza se difundió a Puerto Rico en 1508, con el desembarco de Ponce de León, y a Guatemala en 1519. Más tarde se extendió por toda América y alcanzó el Río de la Plata en 1598 y a Chile en 1658.

A Canadá llegó en 1636 y a Estados Unidos (Nueva Inglaterra) en 1647 y también en Norteamérica se describen grandes mortandades en las poblaciones nativas muy receptivas a la enfermedad.

En el año 1510 hubo una epidemia muy amplia que pudo originarse en África y diseminarse a Europa y a partir de este año se describe periódicamente en todo el continente europeo.

Hay una descripción de un brote probablemente pandémico en 1557, pero la mayoría de los historiadores coinciden en señalar que la primera descripción de una pandemia data de 1580. Se cree que este primer brote pandémico se originó en Asia desde donde se extendió al Norte de África y desde allí a Sicilia, pasando después a Italia. En seis meses la influenza se diseminó por toda Europa provocando una gran mortalidad. Causó 8.000 muertes en Roma, diezmó muchas ciudades españolas y en muchos lugares se describen un número anormalmente alto de muertes, que indudablemente aumentaban por las prácticas comunes en la época de purgar el cuerpo con eméticos y realizar sangrías con el objetivo de reducir la fiebre y purificar la sangre.

A finales del siglo XVII se describen varias epidemias en Inglaterra, en Irlanda y en Norteamérica. La epidemia de 1699 tuvo una incidencia muy elevada en Massachusetts.

A partir de 1700 los datos históricos sobre la gripe son más exactos. La siguiente pandemia descrita se originó en Rusia en abril de 1729. Durante el verano tuvo una difusión escasa, pero en otoño se difundió, apareciendo en Suecia en septiembre y en Viena en octubre para afectar después a toda Europa y extenderse a América en 1732. Se describió que las muertes eran más frecuentes en los ancianos y en las mujeres gestantes. Tras esta onda pandémica hubo otras en los años posteriores.

En 1742 Sauvage emplea por primera vez para denominar la enfermedad el término "grippe", que es el que se ha mantenido en algunos idiomas hasta nuestros días principalmente para denominar la enfermedad humana. La palabra gripe procede del francés "gripper", que significa agarrar, con cuyo significado aún se emplea en

mecánica ya que el Diccionario de la Real Academia define “gripar” como “hacer que las piezas de un engranaje o motor queden agarrotadas”. En castellano se escribía “grippe” hasta 1925, pasando luego a escribirse con una sola pe.

La pandemia siguiente a la de 1729 apareció unos 40 años más tarde. En 1781 hubo dos ondas epidémica que empezaron en el Norte de África y en Norteamérica y en el otoño de este año apareció otra pandemia cuyo origen fue China y que se extendió desde allí en círculos cada vez más amplios pasando a Siberia y a Rusia, donde llegó en diciembre. En febrero alcanzó a Finlandia y Alemania, en abril a Dinamarca, Suecia e Inglaterra y a principios del verano de 1782 a Francia, Italia y el resto de Europa, afectando también posteriormente a América.

La característica principal de esta pandemia fue su gran difusibilidad ya que se propagó rápidamente afectando a tres cuartas partes de la población de adultos, aunque sin causar una alta mortalidad. En el pico de la pandemia varios miles de personas enfermaban diariamente en San Petersburgo, afectó también a una gran parte de la población de Roma y en Londres en el mes de junio causó la muerte a varios cientos de personas. La proporción de niños afectados fue mucho menor, por ejemplo en el Christ’s Hospital de Londres solo afectó al 2% de los niños.

Desde esta pandemia, vuelven a pasar aproximadamente cincuenta años hasta que se describe la siguiente, que empezó en el invierno de 1830 en China y se extendió hacia el sur alcanzando Filipinas, la India e Indonesia y hacia el oeste llegando a Rusia y a Europa. Afectó a un elevado porcentaje de la población (20-25%), pero la mortalidad no fue muy elevada.

En 1847 hubo una epidemia en Londres a la que la mayoría de los historiadores no atribuyen un carácter pandémico. Durante las seis semanas que duró, se registraron en Londres unas 6.000 muertes principalmente en ancianos, aumentando considerablemente el número de esquelas en *The Times*. Un médico de la época observa que la mortalidad era elevada incluso en ancianos de las clases más altas, cuya posición social hacía que habitualmente tuvieran una mortalidad menor que los de las clases más humildes.

Vuelven a pasar décadas desde la pandemia anterior hasta la pandemia de 1889 que se originó de nuevo en Asia pasando después a Rusia y a Europa. Si bien la primera onda fue relativamente benigna, hubo ondas posteriores mucho más graves que duraron hasta 1893 con una alta tasa de infectados y una mortalidad muy elevada sobre todo en los niños.

2.2 La gripe “Española” de 1918

La siguiente pandemia fue la mal denominada “gripe española”, que afectó a todo el mundo en 1918. En la historia de la humanidad, ha habido tres pandemias especialmente dramáticas por su impacto social. La peste de Justiniano fue una pandemia de peste bubónica que apareció en el año 541 y que se calcula que pudo matar a 25 millones de personas, llegando a morir 10.000 personas diarias en Constantinopla. La siguiente fue la Peste Negra o Muerte Negra, otra epidemia de peste bubónica que afectó a Europa a partir de 1347 y que se calcula que causó la muerte de entre un tercio y dos tercios de la población europea, perdiendo algunas ciudades como Venecia, Florencia, Hamburgo y Bremen hasta el 60% de su población. Esta pandemia tuvo una influencia decisiva tanto en la historia como en el desarrollo social.

La tercera gran pandemia histórica ha sido la mal llamada “gripe española”, que también alteró el curso de la historia, influyendo notablemente en el desarrollo de la I Guerra Mundial. En esta guerra, el 80% de las bajas del ejército americano fueron causadas por la influenza y la esperanza de vida disminuyó en 10 años en Estados Unidos. El Jefe de Estado Mayor del ejército alemán achacó el fracaso de la ofensiva del Marne más al efecto de la influenza en sus tropas que a los combates con el ejército enemigo.

La información sobre muy diferentes aspectos de esta pandemia en distintos continentes y países es muy abundante, pero no se conoce su origen con exactitud. Se ha hablado de un posible origen del virus en China, mediante un raro salto antigénico que originó un virus completamente nuevo y contra el que prácticamente ninguna persona tenía inmunidad.

No obstante, los primeros focos aparecieron en Estados Unidos en marzo de 1918 casi simultáneamente en lugares tan dispares como Detroit, Carolina del Sur y en la prisión de San Quintín en California. Desde ellos se extendió al resto del país y a los numerosos campos de entrenamiento que el ejército tenía para formar a los soldados de la American Expeditionary Force que iban a participar en la I Guerra Mundial en Europa. Aunque hubo muchos casos, la enfermedad no era más grave de lo que había sido en el pasado.

Los historiadores coinciden en que la pandemia se transmitió a Europa con las tropas americanas que llegaban en los barcos de transporte, apareciendo en Burdeos en abril de 1918. Después se difundió a los soldados del ejército británico y a los de los demás ejércitos que participaban en la guerra y alcanzó Alemania y España e Italia en los meses de abril y mayo. En junio se declaró en Gran Bretaña y se difundió a través de las tropas británicas a la base rusa de Murmansk y desde esta base se extendió rápidamente a toda Rusia.

También alcanzó el norte de África en mayo de 1918 y se difundió a Asia, empezando en Bombay y Calcuta y extendiéndose poco después a China, Nueva Zelanda y Filipinas y al resto de Asia.

En cada país, la enfermedad se contagió rápidamente en unas semanas y más tarde disminuyó súbitamente el número de enfermos. Hasta entonces, había sido una pandemia normal de influenza, que causaba una mortalidad similar a otras anteriores.

En agosto de 1918 apareció un brote en un barco que iba de Inglaterra a Freetown, en Sierra Leona. La tripulación enferma fue atendida en un hospital local y la enfermedad se contagió a los trabajadores del puerto y posteriormente al resto de la ciudad e inmediatamente se hizo evidente que la mortalidad era mucho más alta.

Por otra parte, en Europa apareció una forma de la influenza con una virulencia mucho mayor que se observó por primera vez en Francia en el puerto de Brest, que era uno de los principales puertos empleado para el desembarco de tropas y de material durante la guerra. Esta forma más virulenta se extendió rápidamente a toda Europa.

Más tarde apareció en Estados Unidos y también se diseminó rápidamente por todo el país. Algunos historiadores afirman que llegó desde Europa con un barco que atracó en el puerto de Boston en septiembre de 1918, pero tras algunos estudios retrospectivos se ha sugerido que la enfermedad en Norteamérica podría proceder de los casos anteriores.

En África, desde Freetown se difundió a otros puertos atlánticos y finalmente a todo el continente, en el que se calcula que en unas semanas causó entre 1,5 y 2 millones de muertes. También alcanzó el continente australiano en enero de 1919.

La mortalidad fue muy alta en todos los países afectados, pero en algunas zonas apartadas en las que la población era especialmente receptiva, su impacto fue mucho mayor. Por ejemplo, en islas del Pacífico como Samoa y en Alaska la mortalidad fue del 25% de la población y en algunas islas pequeñas del Pacífico casi pereció toda la población.

Muchos países tuvieron otras ondas epidémicas en los años siguientes (1918-19 y 1919-20) y, aunque no hay datos exactos, se estima que sufrió la infección el 50% de la población humana, el 25% padeció la enfermedad.

Sir Frank MacFarlane Burnet, obtuvo el premio Nobel de Medicina en 1960 por sus estudios inmunitarios, pero también realizó numerosos trabajos de investigación sobre influenza. Este investigador australiano calcula que la mortalidad total de la epidemia de 1918 fue de 50 millones de personas y que es posible que estuviera entre 50 y 100 millones. Teniendo en cuenta la población mundial de la aquella fecha y extrapolándolo a la población actual, una pandemia de esa magnitud originaría actualmente una mortalidad de entre 175 y 350 millones de personas.

Como indicábamos, no está claro el origen de la pandemia de gripe española. Dado que no se disponía de ninguna muestra de virus, se intentó determinar el origen mediante los denominados estudios seroarqueológicos. El primer contacto con un virus influenza durante la infancia deja una huella inmunológica indeleble que se ha denominado con cierta ironía científica “pecado original antigénico”. Cuando la persona se infecta con una variante de virus influenza que está antigénicamente relacionada con el primer virus que la infectó, hay una respuesta inmunitaria anamnésica contra el virus original y una respuesta primaria contra la variante.

Utilizando sueros de personas nacidas entre 1918 y 1920, se determinó que el virus original de la pandemia era un virus muy similar al virus que causó al mismo tiempo una epidemia en cerdos, que dio lugar a la primera descripción de la influenza en la especie porcina en 1918 coincidiendo con la pandemia humana. El virus porcino fue denominado A/Swine/Iowa/30 (H1N1) cuando se logró aislar e identificar.

Cuando la técnica de RT-PCR estuvo disponible, se intentó recuperar material genético del virus de 1918 de muestras de tejidos de personas infectadas conservados en formol o en parafina y también de cadáveres de personas que fueron enterradas en el permafrost, la capa helada que ocupa el suelo del Ártico y, por tanto, de Alaska y que tiene unas condiciones especiales para la conservación de los cadáveres.

En un primer intento, se consiguió secuenciar parcialmente la hemaglutinina del virus obtenido de una sola muestra de tejido pulmonar de un soldado que había muerto de influenza aguda en 1918. Más adelante, se obtuvo material de muestras de tejido pulmonar de dos soldados que habían sido conservadas en parafina en el Instituto de Patología del ejército americano y de una biopsia que se hizo *in situ* al cadáver de una mujer procedente de una comunidad esquimal de Alaska en la que había habido una mortalidad del 75% y que había sido enterrada en el permafrost.

A partir de estas muestras, el mismo grupo de investigación obtuvo ARN de tres cepas de virus denominadas A/South Carolina/1/18 (H1N1), A/New Yorky/1/18 (H1N1) y A/Brevig Misión/1/18 (H1N1) y logró determinar la secuencia completa de la hemaglutinina H1 y un año más tarde se logró secuenciar también el gen de la neuraminidasa N1.

Los resultados de la secuenciación confirmaron la estrecha relación que había sido detectada por serología entre el virus de la gripe española y el A/Swine/Iowa/30 (H1N1).

El estudio detallado de la secuencia completa de un gen de la HA y de la porción HA1 de otros dos genes de otros virus indicó además que el punto de escisión de la HA no contenía la secuencia de aminoácidos polibásicos típicos de los virus

influenza de alta patogenicidad de las aves de subtipos H5 y H7 y las escasas diferencias entre virus procedentes de diferentes zonas geográficas sugería que hubo una circulación de virus genéticamente homogéneos al menos en Norteamérica.

El análisis filogenético de la HA indica que el virus de 1918 es de tipo mamífero. Los puntos de unión a receptores por otra parte tienen parecido con los de virus aviáres y el modelo de glicosilación es similar al que poseen tanto los virus porcinos como los aviáres.

Cuando se analizó la NA, se comprobó que el gen compartía muchas características en su secuencia y en su estructura con los genes de cepas de virus influenza de las aves y que era de tipo intermedio entre los genes de virus de mamíferos y los de las aves, lo que sugería que había sido introducido en los mamíferos justo antes de la pandemia de 1918.

El estudio de las secuencias de los genes de la HA y de la NA del virus que causó la pandemia humana de 1918 y su análisis filogenético han permitido explicar por qué esta pandemia fue especialmente grave y causó una mortalidad tan elevada. Los autores de estos trabajos indican que:

“Una de las características de la pandemia de 1918 fue su virulencia inusual, reflejada en la exaltada gravedad de la enfermedad y en la prevalencia de complicaciones neumónicas. La virulencia de los virus influenza es una complicada combinación de las propias características genéticas del virus, el estado inmunitario del individuo infectado y la dosis y la vía de transmisión. Los virus pandémicos generalmente tienen mayor virulencia que las cepas interpandémicas, lo que probablemente se debe en buena medida a que son nuevos antigénicamente. Si cambian tanto la HA como la NA, como ocurrió en 1957, la cepa pandémica probablemente será más virulenta que si solo cambia una de ellas, como ocurrió en 1968 cuando solo cambió la HA. La gravedad de la pandemia de 1918 sugiere que tanto la HA como la NA eran antigénicamente nuevas y que el virus no había circulado mucho en la población humana antes de la primavera de 1918”.

No está claro el porqué se denominó a esta pandemia con el nombre de “gripe española”, ya que España no tuvo más relación con ella que padecerla como el resto del mundo y se calcula que causó unas 300.000 muertes en nuestro país. Algunos historiadores indican que cuando empezaron a padecerla las tropas americanas destacadas en Francia en la I Guerra Mundial, los periodistas franceses comenzaron a denominarla “gripe americana”, pero dado que los americanos eran aliados, que la denominación era políticamente poco conveniente y que también

había gripe en España, se optó por denominarla “gripe española” conservándose después esta denominación. Otro autor lo achaca a que la padeció la Familia Real y algunos miembros del gobierno español en mayo de 1918.

La hipótesis más creíble es que, durante la I Guerra Mundial, existía censura de prensa en los países que estaban combatiendo, por lo que no se publicaban noticias sobre la epidemia de gripe que les afectaba. En España, al no estar en guerra, había una información abundante en los periódicos, por lo que parecía que era el único país europeo afectado y de ahí el nombre de “gripe española” .

En 1933 se aisló el virus por primera vez de pacientes humanos en Londres por Smith, Andrews y Laidlaw, aunque Shope ya había aislado virus influenza de cerdos en 1931. La identificación del agente causal permitió avanzar en el estudio de diferentes aspectos del virus y de la enfermedad. Werner Schäfer identificó el virus de la influenza aviar en 1955.

2.3 La gripe “Asiática” de 1957

La siguiente pandemia fue la denominada “gripe asiática”, en este caso con exactitud ya que se originó en febrero de 1957 en la provincia de Yunan en China.

Fue causada por un virus de subtipo H2N2, que por tanto era completamente diferente al H1N1 causante de la pandemia de 1918. En consecuencia, la población humana tenía una inmunidad muy escasa y el virus se diseminó con facilidad.

En marzo la enfermedad se había extendido desde Yunan al resto de China y en abril afectó a Hong Kong. En aquel momento, ya había diversos laboratorios en el mundo que estudiaban la influenza y se reconoció el comienzo de una epidemia. En el mes de abril de 1957, el *New York Times* publicó un artículo describiendo una epidemia en Hong Kong que afectó a más de 250.000 personas y tres semanas más tarde se aisló un virus del foco y se envió al Walter Reed Army Institute for Research de Washington. El virus se identificó como un virus influenza A y se comprobó que tanto la hemaglutinina como la neuraminidasa eran diferentes a las que se habían encontrado antes en virus humanos. Se comprobó también que, en muchos casos, había mortalidad debida a la neumonía vírica y al edema pulmonar sin que pudieran observarse infecciones bacterianas secundarias.

Desde Hong Kong se extendió después a Singapur, Taiwan y Japón. En mayo había alcanzado la India, Australia e Indonesia y en junio Pakistán, Oriente Medio, Europa Occidental y Norteamérica. En julio alcanzó Sudamérica, Sudáfrica, Nueva Zelanda y las Islas del Pacífico y en agosto el resto de África, Europa del Este y el Caribe.

En Estados Unidos apareció un foco inicial que afectó a 200 personas en una reunión en la que participaban 1.800 asistentes que procedían de 43 estados americanos. Cuando los asistentes volvieron a sus domicilios, diseminaron la enfermedad por todo el país. Independientemente de este caso, la enfermedad también se diseminó por tierra a través de Rusia hasta Escandinavia, pero la diseminación principal fue por vía marítima y en seis meses había alcanzado a todo el mundo.

Tras la primera onda, hubo una segunda a comienzos de 1958. Se calcula que finalmente se infectó un 40-50% de la población humana y entre un 20% y un 30% de los infectados padecieron la enfermedad, que tenía un curso típico. La tasa de mortalidad fue aproximadamente de 1 por 4.000, muriendo sobre todo niños y ancianos principalmente por complicaciones con neumonías bacterianas secundarias. La mortalidad total en el mundo fue superior a 1 millón de personas aunque algunas fuentes la elevan hasta 4 millones de personas.

La pandemia de gripe asiática de 1957 fue la primera oportunidad para comprobar la eficacia de las vacunas en una población que no había tenido contacto previo con los subtipos de HA y de NA del virus causante. Se observó que se necesitaba más cantidad de vacuna para iniciar una respuesta primaria de anticuerpos que con las vacunas previas con hemaglutinina H1 y que la administración de dosis divididas con un intervalo de menos de 4 semanas era más eficaz que una vacunación única. Las ondas posteriores de 1959 y 1960 hicieron que el nivel medio de anticuerpos en la población se incrementara.

En esta pandemia también se comprobó la evolución posterior de la enfermedad estudiando lo que sucedía en poblaciones humanas muy dispares. Se observó que, tras la epidemia inicial, había un aumento de las infecciones subclínicas a medida que iban disminuyendo los casos clínicos y que ambos hechos coincidían con el aumento de los niveles de anticuerpos específicos contra el virus.

El virus de la gripe asiática de subtipo H2N2 solo se mantuvo en la población humana once años y fue sustituido por el subtipo H3N2 causante de la siguiente pandemia, que fue la denominada "gripe de Hong Kong".

El conocimiento sobre la influenza fue aumentando con los brotes que iban apareciendo en años posteriores.

En 1946 hubo un brote de influenza en tropas americanas destacadas en Japón y en Corea que se extendió en 1947 a varias bases militares en territorio americano. Tras la experiencia de la pandemia de 1918, el ejército americano ha venido manteniendo una vigilancia especial sobre la gripe que puede afectar a las tropas. De una base de New Jersey se aisló un virus al que se tardó en clasificar como influenza de tipo A porque era antigénicamente muy diferente de los virus A conocidos hasta entonces. Algunos soldados padecieron un cuadro grave de influenza,

pero lo que más llamó la atención fue que las vacunas hechas con virus H1N1 aislado en 1943 y que habían protegido bien a las tropas en 1943-44 y 1944-45 tenían una eficacia muy escasa. Aunque se conocía la variación antigénica de los virus influenza humanos, nunca se había comprobado que esta variación fuera suficiente como para provocar un fallo en la inmunidad inducida por la vacunación.

Años más tarde, cuando se pudieron caracterizar la hemaglutinina H1 y la neuraminidasa N1 de los virus aislados en 1943 y en 1947 se comprobó que, aún siendo del mismo subtipo, tenían diferencias marcadas y las pruebas experimentales de vacunación en ratones confirmaron que la cepa H1N1 de 1943 no protegía contra la cepa H1N1 de 1947.

2.4 La gripe de Hong Kong de 1968

La siguiente pandemia comenzó en 1968 y fue la denominada "gripe de Hong Kong". Se cree que el origen del virus fue China, pero la falta de colaboración de las autoridades sanitarias de este país hizo imposible determinarlo con exactitud.

En julio de 1968 se describió en Hong Kong un aumento inusual de los casos de gripe y a finales del mismo mes había habido ya más de 500.000 casos y más tarde la enfermedad se difundió en un principio de forma similar a la pandemia anterior de 1957, aunque más adelante hubo cambios significativos en la distribución de ambas.

A comienzos de agosto hubo un brote amplio en Singapur y el mismo mes alcanzó Filipinas, Taiwan, Vietnam y Malasia. En septiembre se describió en Tailandia, la India, el norte de Australia e Irán. En este último país se identificó con claridad porque afectó a los participantes en el Congreso de Medicina Tropical y Malaria que tuvo lugar en Teherán.

Hasta este momento, el modelo de difusión era similar al de la pandemia de 1957, pero a partir de entonces comenzaron a existir diferencias. En Japón la enfermedad se introdujo bastantes veces en agosto y septiembre a través de marineros o de personal contagiado que viajaba en barco, pero no se difundió. En el otoño hubo en este país numerosos focos, muchos de ellos en los colegios, pero no convergieron para dar una epidemia hasta mediados de enero y la epidemia fue de una extensión moderada.

Otra diferencia respecto a 1957 fue que entre septiembre de 1968 y el final de año aparecieron focos en diversos países a los que había llegado desde otros en los que ya era epidémica, pero estos focos no se difundieron o la difusión fue escasa.

A Estados Unidos la enfermedad llegó en el mes de septiembre con marines que regresaban de la guerra de Vietnam, apareciendo el primer foco a finales de octubre

en California. Al contrario que en otros países, en Estados Unidos la enfermedad se difundió rápidamente hacia el este y hacia Navidad prácticamente estaba extendida por todo el país. También provocó un aumento de la mortalidad comparable al de la epidemia de 1957.

Esta rápida difusión y el aumento de la mortalidad no se observó en otros países americanos. Incluso en Canadá, solo hubo un aumento leve de la incidencia de la gripe y prácticamente no se modificó la mortalidad.

La enfermedad llegó más tarde a Europa, donde se describieron focos en muchos países, pero con extensión variable. El más afectado fue Polonia y hubo también epidemias en Checoslovaquia, Hungría, Bulgaria, Finlandia, la entonces República Federal Alemana, Islandia, Holanda, Suecia, en algunas partes de la antigua Unión Soviética y en el Reino Unido. En todos los casos, fue una enfermedad benigna y el aumento de la mortalidad fue escaso. Otros países europeos tuvieron focos localizados y con poca diseminación, una situación muy diferente de la difusión explosiva habitual en la gripe.

Los focos en los países templados del hemisferio norte cesaron a finales de abril y algunos países tropicales que no fueron afectados en la primera onda tuvieron brotes o epidemias a finales de 1968 o al comienzo de 1969 que fueron siempre de carácter leve.

El virus de la gripe de Hong Kong era diferente del de la gripe asiática en su hemaglutinina, pero ambos tenían una neuraminidasa de subtipo N2. Algunos investigadores indican que el diferente impacto de esta pandemia en distintos países fue debido a las diferencias que tenía la inmunidad de la población contra la N2 en cada lugar y además se comprobó que la vacunación de los cadetes del ejército americano con una vacuna H2N2 con adyuvante reducía considerablemente los casos de influenza originados por el virus de subtipo H3N2.

Actualmente, la mayoría de los casos de influenza humana siguen siendo causados por virus H3N2.

2.5 El “episodio” de Fort Dix de 1976

Tras la pandemia de 1968, hubo un brote de influenza históricamente interesante que se conoce como el “incidente de Fort Dix” en 1976.

En enero de ese año había 19.000 soldados en esta base militar de los que el 30% aproximadamente eran reclutas. Los reclutas pasaban tres días iniciales de reconocimientos, procesos administrativos, etc. antes de recibir una formación inicial de siete semanas en un centro básico de recepción y entrenamiento. Para ello, eran

agrupados en secciones de 50 miembros que se organizaban en compañías, cada una de las cuales tenía 4 secciones que, tras su formación en el centro de recepción, eran enviadas a los cuarteles de entrenamiento básico. Para prevenir la transmisión de enfermedades respiratorias, los reclutas eran aislados en la zona de su compañía durante dos semanas. Los soldados tenían un contacto estrecho con los miembros de su sección, un menor contacto con los soldados de otras secciones de su compañía y aún menos contacto con los soldados de otras compañías.

Los reclutas eran además vacunados a la llegada con una vacuna que contenía dos cepas del tipo A, las cepas A/Port Chalmers/1/73 (H3N2) y A/Scotland/840/74 (H3N2) y una cepa del tipo B, la cepa B/Hong Kong/15/72). Esta vacunación se ofrecía también a los empleados civiles de la base y a las familias de los militares, pero solo se vacunaban un 40% de ellos.

El entrenamiento cesó durante las vacaciones desde Navidad a Año Nuevo y se reanudó el 5 de enero. En ese momento, Fort Dix estaba atestado y el tiempo era muy frío. Entonces apareció un brote explosivo de una enfermedad respiratoria febril que afectaba tanto a los reclutas como a soldados veteranos. Después se comprobó serológicamente que el primer soldado que tuvo que ser hospitalizado por influenza lo fue el día 19 de enero. La enfermedad más grave la padecieron 13 soldados de los que uno murió el 4 de febrero de una neumonía vírica sin complicaciones bacterianas, como se comprobó en la autopsia.

Aunque al principio se sospechó de una infección por adenovirus y se aislaron estos virus, la naturaleza explosiva del brote hizo que inmediatamente se pensara que se trataba de un brote de influenza. Se aislaron en el laboratorio estatal siete virus similares a la cepa A/Victoria y otros tres agentes inicialmente desconocidos que eran hemaglutinantes. Cuando se enviaron muestras al CDC (Center for Disease Control) de Atlanta se aisló otro agente desconocido y unos días después se tomaron muestras del recluta que falleció del que se aisló un agente más también desconocido.

El 10 de febrero estaba ya claro que había una cepa nueva de influenza circulando en Fort Dix y que eran dos cepas diferentes las que estaban causando la enfermedad. El 13 de febrero, las cinco cepas desconocidas se identificaron como cepas de influenza porcinas de subtipo Hswine1N1 en tres laboratorios independientes, se estudió la cepa en el CDC y se denominó A/New Jersey/76 (Hsw1N1). El virus era muy similar a las cepas de virus influenza que circulaban en cerdos entonces y similar también al virus de la pandemia de 1918. En estudios inmediatamente posteriores se aisló otra cepa de subtipo diferente, la A/Victoria/75 (H3N2).

Por las características iniciales del virus y del brote, se pensó que podría originarse inminentemente una pandemia, se fabricó una vacuna y se propuso un programa

de vacunación masiva en el que se vacunaron 43 millones de personas, empezando la campaña en el mes de octubre.

La vacunación originó en algunas de las personas vacunadas casos de síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad autoinmune que causa alteraciones del sistema nervioso periférico. En enero de 1977 había 500 casos descritos de este síndrome asociados a la vacunación, de los que hubo 25 muertes, por lo que en diciembre se decidió abandonar el programa de vacunación tras una gran controversia sobre su conveniencia.

El virus A/New Jersey/8/76 (H1N1) se detectó solamente en Fort Dix entre el 19 de enero y el 9 de febrero y no se difundió fuera de las instalaciones militares. Al mismo tiempo circuló en éstas otro virus influenza de subtipo diferente, el A/Victoria/75 (H3N2), que también originó casos clínicos y que se mantuvo hasta el mes de marzo.

Inmediatamente después de la identificación del virus de Fort Dix se pusieron en marcha estudios prospectivos y retrospectivos para obtener todos los datos posibles sobre el brote. La distribución ordenada de los soldados en secciones y compañías según la fecha de ingreso en la base facilitó estos estudios.

Los datos obtenidos indicaban que la cepa A/New Jersey/76 (Hsw1N1) fue introducida en Fort Dix a comienzos de 1976 tras las vacaciones de Navidad. El virus causó una neumonía evidente radiológicamente en al menos cuatro soldados y una muerte y se transmitió por contacto estrecho fundamentalmente en la unidad básica de entrenamiento de reclutas, habiendo una transmisión limitada fuera de ella.

El origen del virus, el momento exacto de su introducción y los factores que limitaron su diseminación y su duración aún no se conocen y han planteado numerosas cuestiones al respecto. El brote de Fort Dix pudo ser un brote zoonótico anómalo causado por una introducción de un virus de cerdos durante un invierno muy frío en una población humana estresada y alojada en condiciones de superpoblación, con un contacto muy estrecho, pero los datos epidemiológicos obtenidos de las poblaciones porcinas estudiadas no permiten asegurarlo.

Se ha especulado también con la posibilidad de que el brote se debiera a la interacción de un virus influenza A porcino y el virus A/Victoria humano. La cepa A/Victoria/75 (H3N2) se transmitía en New Jersey antes de que fuera identificada la cepa A/New Jersey/8/76 (Hswine1N1). Existe la posibilidad de que un virus antecesor del A/New Jersey y el virus A/Victoria causaran una infección conjunta en un soldado y que hubiera un intercambio genético entre ellos dando lugar a un virus recombinante con mayor capacidad de transmitirse al hombre, pero en el momento actual tampoco hay datos que permitan confirmar esta hipótesis. Por otra parte, el virus A/New Jersey desapareció rápidamente impidiendo que se pudiera estudiar su interacción con otros virus.

Es llamativo el hecho de que el brote afectó a personas jóvenes y sanas, con algunos cuadros graves e incluso una muerte y en cambio no se extendió prácticamente fuera de la población de reclutas de la base. No hay tampoco explicaciones claras al respecto. El contacto entre los reclutas y otros soldados era limitado. Además las vacunas anuales de los militares americanos desde 1955 hasta 1969 incluían antígenos influenza porcinos.

Para los estudios serológicos se utilizó como antígeno la cepa A/Mayo Clinic/103/74 (Hsw1N1), aislada en 1974 del pulmón de un paciente que falleció de la enfermedad de Hodgkin y que había vivido en una granja de cerdos, y se comprobó que los títulos de anticuerpos contra esta cepa de origen porcino aumentaban con la edad, lo que indicaba que había un cierto grado de protección bien por haber habido infecciones anteriores por virus A (H1N1) o bien por las vacunaciones. En la escasa difusión del brote pudo influir también la interferencia entre las cepas A/New Jersey/8/76 (H1N1) y A/Victoria/75 (H3N2). La cepa A/Victoria se difunde con facilidad y pudo haber limitado el impacto de la cepa A/New Jersey que tenía menor capacidad para difundirse entre personas.

2.6 La gripe “Rusa” de 1977

Un año después del brote de Fort Dix hubo otro brote en Rusia importante históricamente por sus especiales características. Este brote se denominó “gripe rusa” porque se describió por primera vez en noviembre de 1977 en la antigua Unión Soviética, aunque más tarde se supo que había comenzado en mayo en el nordeste de China.

En este brote, se observaba un cuadro típico de gripe, normalmente leve, con una característica llamativa y diferente a otros brotes que fue el que afectara principalmente a personas menores de 25 años. Cuando se aisló el virus, se pudo comprobar que la cepa, que se denominó A/USSR/90/77 (H1N1) tenía una hemaglutinina y una neuraminidase similares a las cepas que habían circulado en la década de 1950. Posteriormente se comprobó que la cepa rusa era genéticamente casi idéntica a la cepa A/Fort Warren/1/50 (H1N1).

En enero de 1978 la cepa A/USSR/90/77 (H1N1) ya se había difundido prácticamente por todo el mundo, aunque no se consideró una pandemia porque solamente afectaba a las personas jóvenes.

Los virus de subtipo H1N1 habían dejado de circular en la población humana en 1957, cuando las cepas de subtipos H2N2 y después también las H3N2 se habían hecho dominantes. Por tanto, la población más joven y que no había tenido contacto previo con virus de subtipo H1N1 era la más receptiva y la que padeció en mayor medida este brote.

Se comprobó también que los cultivos de linfocitos obtenidos de personas adultas que no habían tenido contacto con virus H1N1 desde hacía más de veinte años cuando se incubaban con antígenos H1N1 aún respondían al estímulo antigénico, lo que indicó que la infección por virus influenza induce una inmunidad de base celular que persiste durante más de veinte años.

El aislamiento en personas de un virus de subtipo H1N1 tras más de dos décadas provocó una serie de preguntas, ya que la cepa A/Fort Warren/1/50 (H1N1) o alguna cepa casi idéntica parecía haber reaparecido tras un tiempo extremadamente largo.

Los virus influenza que se transmiten de unas personas a otras sufren una variación constante que, en caso de que la cepa rusa hubiera circulado en la población humana, le habría conferido características mucho más diferentes de las cepas de los años 1950 de las que realmente tenía. Por otra parte, los virus influenza no causan infecciones latentes. Hoy día aún no se conoce con exactitud cuál fue su origen. Se especula con que pudo mantenerse en algún animal en el que el grado de evolución del virus fuera excepcionalmente bajo o bien que el virus se hubiera mantenido congelado en algún laboratorio y se hubiera escapado cuando se estaba realizando algún tipo de experimentación con él.

La gripe rusa fue también el primer caso descrito de reaparición de un subtipo de virus influenza, similar a virus muy antiguos, que se extendió a todo el mundo sin reemplazar a las cepas que entonces eran epidémicas y que dio lugar al surgimiento de virus nuevos recombinantes entre unas y otras.

Lo que sucedió fue que la reaparición de infecciones por virus H1N1 en el invierno de 1977-1978 y su difusión a muchos países coincidió con la existencia en éstos de epidemias causadas por los virus habituales entonces, que eran predominantemente de subtipo H3N2. Esta situación epidemiológica dio lugar a que algunas personas se infectaran a la vez con ambos tipos de virus. Las infecciones dobles se detectaron en países muy distintos, como Estados Unidos y Japón.

Estas infecciones dobles dieron lugar a las condiciones necesarias para que ambas cepas recombinaran y, en el invierno siguiente de 1978-1979 ya hubo evidencias científicas de que los virus H1N1 y H3N2 se habían recombinado para originar cepas nuevas. La primera cepa recombinante que se aisló fue la cepa A/California/10/78 (H1N1), en la que cuatro de sus ocho genes procedían de una cepa H3N2 y los otros cuatro genes, entre los que estaban el de la hemaglutinina y el de la neuraminidasa, procedían de la cepa H1N1. Cuando se analizaron otras cepas aisladas en Estados Unidos el mismo invierno, se comprobó que muchos de los casos de la epidemia de gripe de ese invierno estaban causados por cepas muy parecidas a la A/California/10/78.

La hemaglutinina de estas cepas nuevas era muy parecida a la de una variante antigénica denominada A/Brasil/11/78 que era representativa de la mayoría de las cepas que se habían aislado en Sudamérica durante los meses de mayo y junio de 1978. En cambio, cuando se analizaron los genes de la cepa A/Brasil/11/78, se comprobó que todos ellos procedían de una cepa parental H1N1.

En consecuencia, lo que había sucedido es que la cepa rusa original A/USSR/90/77 (H1N1) o una cepa derivada de ella y muy similar evolucionó para dar lugar a la cepa A/Brasil/11/78(H1N1) que se difundió como cepa dominante en Sudamérica. En el invierno siguiente fue cuando se originó la cepa A/California/10/78 (H1N1), que obtuvo cuatro de sus genes, entre ellos los H1 y N1 de la cepa A/Brasil y e resto de ellos de una cepa H3N2 difundiéndose después como cepa dominante en Norteamérica.

En Japón, las cepas no recombinantes de tipo A/USSR/90/77 (H1N1) fueron sustituidas por cepas recombinantes similares a la A/Brasil o por cepas que evolucionaron a partir de éstas en el invierno de 1978-79.

Más adelante se comprobó que el virus de la gripe rusa era el precursor de otras variantes H1N1, como las cepas A/Lackland/378, A/England/333/80 y A/India/6263/80.

El brote de gripe rusa permitió por tanto comprobar que en la naturaleza dos cepas de virus influenza pueden recombinarse cuando infectan simultáneamente a un hospedador, en este caso el hombre, para dar lugar a una cepa nueva.

Esta posibilidad es una de los que más preocupan actualmente a las autoridades sanitarias ya que la cepa aviar H5N1 podría recombinarse con cepas humanas y adquirir de éstas propiedades que hoy día no tiene, como es la de transmitirse con facilidad entre personas.

2.7 La Influenza Aviar del año 2003 en Holanda

Antes de pasar al brote actual, cuya historia comenzó en 1997, es ilustrativa la historia del brote que hubo en Holanda en el año 2003 causado por una cepa H7N7 y que causó la muerte de un veterinario.

En febrero del año 2003 se sospechó que se había declarado un brote de influenza aviar de alta patogenicidad en un lote de una granja de gallinas ponedoras localizada en Gelderse Vallei, en la provincia de Gelderland. En Gelderse Vallei la densidad era de más de 4 granjas avícolas por km².

La mortalidad aumentó en el lote del 1% el 22 de febrero al 90% el día 28. El mismo día 28 se informó telefónicamente a la Unión Europea de la sospecha y las autori-

dades veterinarias holandesas bloquearon la exportación de aves y de huevos para incubación y prohibieron el movimiento de aves en toda Holanda.

El sábado día 1 de marzo ya era conocido por los avicultores holandeses que se trataba de un brote de influenza de alta patogenicidad, el domingo, día 2 de marzo, el Laboratorio Central Veterinario holandés (Central Institute for Animal Disease Control) de Lelystad confirmó oficialmente la sospecha de influenza aviar altamente patógena y el lunes día 3 informó que estaba causado por una cepa de subtipo H7N7.

En ese momento, ya había 17 granjas infectadas o sospechosas de estar infectadas con este virus.

Inmediatamente, el Jefe de Servicios Veterinarios del Ministerio de Agricultura, Gestión de Recursos Naturales y Pesca holandés comunicó la confirmación a la Oficina Internacional de Epizootias, que publicó la alerta en el las "Informaciones Sanitarias Semanales" del día 7 de marzo. El día 4 de marzo, el Diario Oficial de la Unión Europea ya había publicado una Decisión sobre "*Medidas de protección ante la firme sospecha de influenza aviar en Holanda*" (Decisión 2003/153/EC).

Este brote inicial fue el origen de una gran epidemia en Holanda y obligó a implantar las medidas vigentes de acuerdo con la Directiva 92/40/EEC para el "Control de la Influenza Aviar", que principalmente son el sacrificio sanitario de las granjas infectadas (y preventivamente de las situadas en 1 km de radio alrededor de las infectadas), la prohibición del movimiento de aves salvo circunstancias especiales y bajo estrictas medidas de bioseguridad y la investigación del origen del brote y de su evolución.

El sacrificio sanitario de las aves comenzó el día 4 de marzo y al principio se limitó a 7.000 aves por hora. El 4 de abril la influenza se extendió a las regiones de North Brabant y Limburg, donde había unos 62 millones de pollos. Para erradicar el brote, el sacrificio sanitario tuvo que aumentar hasta tener que alcanzar las 750 000 aves diarias al final de la epidemia.

Esta epidemia duró dos meses y el último foco se detectó el 7 de mayo. El número de focos diarios fue de entre 2 y 11 hasta finales de marzo, disminuyendo después hasta que se erradicó. Al final, se detectó la infección en 255 granjas y se sacrificaron las aves de 1.255 granjas comerciales y 17.421 lotes de aves domésticas familiares. El número total de aves sacrificadas fue de 30 millones, alrededor del 28% del censo de gallinas y pollos de Holanda. Las exportaciones de huevos y carne de ave suponían en este país unos 285 millones de euros anuales.

La epizootia holandesa se extendió también a Bélgica y a Alemania. El día 16 de abril de 2003, la OIE recibió la comunicación de un foco en el municipio de Meeuwen-Gruitrode de la provincia de Limbourg en Bélgica. Este municipio estaba situado en una zona tampón preventiva como consecuencia de la epizootia holan-

desa y afectó a una granja de 10 500 gallina reproductoras de las que murieron 500 y fueron sacrificadas el resto.

Entre este primer foco y el último, declarado el 28 de abril, hubo ocho focos que hicieron necesario sacrificar tres millones de aves y aplicar las medidas de restricción de movimiento de aves, sacrificios, exportaciones etc que afectaron a algunas provincias belgas hasta el 30 de mayo

Además, hubo un foco en Alemania, declarado el día 9 de mayo en un municipio del distrito de Viersen en el *land* de Renania Septentrional-Westfalia. El foco afectó a una granja de 32.000 pollos y fue necesario sacrificar un total de 80.000 aves de la granja del foco y de las granjas en contacto para erradicarlo.

Unos sacrificios sanitarios de tal magnitud, con la consiguiente eliminación de los cadáveres en condiciones de bioseguridad, supone unos enormes problemas logísticos. Por otra parte, este sistema de erradicación es cada vez menos aceptado por la opinión pública, cada día más preocupada por el bienestar animal.

Cuando se aisló el virus de las aves holandesas afectadas, la cepa fue denominada A/Chicken/Netherlands/1/03 (H7N7) y se demostró posteriormente que el gen de la hemaglutinina y el de la neuraminidasa de este virus tenían una homología considerable con los de dos virus aislados antes de ánades reales (*Anas platyrhynchos*) en las campañas de vigilancia de la influenza aviar en aves silvestres y que fueron denominados respectivamente A/Mallard/Netherlands/12/00(H7N3) y A/Mallard/Netherlands/2/00(H10N7).

La HA del virus H7N7 tenía una zona de escisión típica de los virus influenza aviares de alta patogenicidad, diferente de la que tenían otros virus H7 aislados de otros brotes recientes y que tampoco estaba en la cepa aislada de pato del mismo subtipo.

El primer caso humano fue una conjuntivitis que padeció un veterinario que había visitado granjas con aves infectadas. El cuadro comenzó a las 30 horas de la última visita y tras recoger muestras de ambos ojos, se aisló el virus A/Netherlands/33/03 cuyos genes de la HA y de la NA eran idénticos a los del virus de aves. Cuando más tarde apareció otro caso humano, comenzó un trabajo más intenso y entre el 1 de marzo y el 16 de mayo se aislaron virus H7N7 de 89 casos de infecciones humanas. La mayoría de las personas infectadas solo tenían conjuntivitis, cinco tenían conjuntivitis e influenza, dos tenían síntomas de influenza y en otros cuatro se manifestaban otros síntomas. En las personas infectadas, la carga de virus era más elevada en muestras tomadas de la conjuntiva que en las recogidas de la garganta y de la nariz, lo que indicaba una infección activa con replicación del virus.

Se detectó la infección en tres personas que no habían estado en contacto directo con aves infectadas pero que pertenecían a familias en las que alguna persona que

habían tenido conjuntivitis, lo que indicaba que había habido transmisión del virus de persona a persona. No se detectaron infecciones dobles por virus H7N7 y virus H3N2.

Entre los casos humanos un veterinario de 57 años falleció. Este veterinario había visitado una granja infectada el día 2 de abril y dos días después tenía fiebre y un fuerte dolor de cabeza. Como al cabo de cuatro días no mejoraba, visitó a su médico de cabecera y, dado que no tenía conjuntivitis ni ningún síntoma respiratorio, no recibió medicación. No obstante, como había visitado una granja, se le tomaron muestras de los ojos el día 9 de abril, que dieron negativo por la técnica de RT-PCR en dos laboratorios diferentes. Poco después tuvo que ser ingresado en un hospital, donde la radiología mostró una opacidad intersticial en parte del pulmón. Se inició un tratamiento con oxígeno y antibióticos, pero a los dos días hubo de ser ingresado en una unidad de vigilancia intensiva y se le suministró respiración mecánica.

El 11 y el 13 de abril se le tomaron muestras de la garganta que dieron positivo a virus herpes simples 1, por lo que se trató con aciclovir. El 14 de abril el funcionamiento renal estaba muy alterado y se comenzó la diálisis y el 17 de abril empeoró y falleció de insuficiencia respiratoria.

En la autopsia se comprobó que tenía un edema generalizado con acúmulo de líquido en la cavidad pleural y abdominal. El peso de los pulmones era tres veces el normal, estaban edematosos y enfisematosos y los bronquios y bronquiolos estaban llenos de fluido seroso. Las lesiones histológicas eran las de una neumonía vírica y no había lesiones significativas en otros órganos.

Se hicieron análisis de numerosos agentes patógenos respiratorios y todos ellos dieron resultado negativo, pero en los lavados broncoalveolares, la técnica de PCR en tiempo real reveló la presencia de virus influenza aviar H7. En los análisis post mortem, se aisló de ambos pulmones el virus que se denominó A/Netherlands/219/03. El suero recogido el día 17 tenía un título bajo de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación contra virus H7 aviares y no se supo por qué las muestras recogidas el día 9 de abril seguían siendo negativas cuando se analizaron tanto por RT-PCR como por aislamiento.

Cuando se secuenciaron los genomas de los tres virus, el aislado de las aves A/Chicken/Netherlands/1/03, la cepa A/Netherlands/33/03 aislada de la primera persona que tuvo conjuntivitis y el virus aislado del veterinario fallecido A/Netherlands/219/03, se comprobó que las dos primeras cepas eran prácticamente idénticas, con solo dos cambios silentes de nucleótidos en el gen de la polimerasa B2 y una sustitución de un aminoácido en el gen NS1, que codifica una proteína no estructural. En cambio el virus aislado del caso humano fatal tenía 26 sustituciones

de nucleótidos que originaban 14 sustituciones de aminoácidos, cinco en la polimerasa B2, cuatro en la neuraminidasa, tres en la hemaglutinina, uno en la polimerasa A y otro en la proteína NS1. Esta acumulación de mutaciones pudo hacer que la esta cepa en particular tuviera una capacidad de replicación en el pulmón humano mucho mayor y, por tanto, fuera mucho más patógena para el hombre y Los genes de virus aislados de personas que habían tenido contacto con aves y cuadro clínico y los de cepas aisladas de personas que habían tenido cuadro clínico sin contacto con aves, sino al ser contagiadas por otras también eran prácticamente idénticos, lo que indicaba que el virus no acumulaba mutaciones significativas en la transmisión entre personas.

Los virus de subtipo H7N7 infectan a mamíferos y han sido endémicos en caballos y aislados de brotes en focas y habían causado algunos casos de conjuntivitis en personas infectadas a partir de focas o de aves, pero no tienen habitualmente un potencial zoonótico elevado.

En 1996 ya se había aislado el virus A/England/ 268/96 de subtipo H7N7 de un propietario de patos con una conjuntivitis leve. En la epidemia aviar holandesa, el virus H7N7 cruzó la barrera de especie, pero aunque replicaba bien en el ojo, no fue capaz de replicar igual de bien en el aparato respiratorio humano que los virus humanos habituales H3N2. Otro dato importante es que las cepas aisladas de seres humanos tenían muy pocas mutaciones cuando se transmitían de unas personas a otras, con la excepción de la cepa que originó el único caso fatal, la A/Netherlands/219.

No se pudo determinar con exactitud el origen del virus de este brote. Una hipótesis es que se originó durante un brote de influenza aviar de baja patogenicidad que había afectado a las aves de otra nave de la granja, ya que se detectaron anticuerpos contra la hemaglutinina H7 en 17 muestras de suero de las 20 que se recogieron de las aves de ese lote.

Las autoridades veterinarias holandesas extrajeron una serie de conclusiones importantes de este brote. Cuando apareció, hacía más de 75 años que la enfermedad no había afectado al país, por lo que los veterinarios no la incluían habitualmente en sus diagnósticos diferenciales y no informaron a las autoridades de los casos de aumento progresivo y alarmante de la mortalidad en las granjas avícolas. Además, las lesiones observadas en las necropsias de las aves no coincidían con las descritas en la literatura ya que no había los cambios hemorrágicos en los tejidos ni edema y cianosis en la cresta y en las barbillas como sucede habitualmente en las infecciones de aves con cepas de alta patogenicidad.

Para facilitar la detección precoz de los brotes de influenza de alta patogenicidad, se considera que tanto los veterinarios como los avicultores deben notificar inmediatamente los casos en los que se observara simultáneamente una alta mortalidad,

una disminución en el consumo de agua y de pienso o una bajada considerable en la producción de huevos. El aumento de la mortalidad debe ser cuantificado reflejando el número de aves muertas en relación con el número de aves con que se inició la producción, junto con tiempo dentro del ciclo productivo y, si el cuadro clínico hace sospechar la posibilidad de influenza de alta patogenicidad, deben remitirse muestras a un laboratorio de referencia, aún cuando en el cuadro lesional no se observen lesiones específicas de influenza de alta patogenicidad.

Por último, para detectar la influenza aviar de baja patogenicidad, que puede evolucionar a alta patogenicidad, se debe establecer un sistema de muestreo serológico continuo detectar anticuerpos contra influenza aviar de los subtipos H5 y H7 en las granjas.

2.8 La epidemia actual

En 1999, antes del brote holandés, hubo dos casos de influenza aviar por virus H9N2 en dos niños en Hong Kong cuyo estudio indicaba que se habían contagiado a partir de aves, pero como ambos se recuperaron y no hubo casos adicionales, el brote no causó ninguna alarma.

El brote actual que ha causado una situación de gran alarma en la opinión pública es, hasta el momento, un brote de influenza aviar con unas características especiales en cuanto a su patogenicidad para las aves. No se transmite con facilidad al hombre, pero en condiciones especiales se han infectado seres humanos y la influenza que ha originado en las personas infectadas ha tenido una letalidad mucho más elevada de lo normal en la influenza humana.

La historia de este brote comenzó en 1996 y aún no ha terminado. Los acontecimientos principales son bien conocidos por todo el mundo, ya que han tenido una gran repercusión en los medios de comunicación, pero haremos una breve reseña de los más importantes.

En la página web de la Oficina Internacional de Epizootias (http://www.oie.int/esp/info/es_influenza.htm), en la de la Organización Mundial de la Salud (http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/es/index.html), en la del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (http://www.mapa.es/es/ganaderia/pags/influenza_aviar/influenza.htm), en la de la FAO (http://www.fao.org/index_es.htm), en la del centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades (<http://www.ecdc.eu.int/>), en la del CDC americano de Atlanta (<http://www.pandemicflu.gov/>) se puede encontrar información.

La página de la Global Avian Influenza Network for Surveillance, <http://www.gains.org/>, da información más específica sobre animales silvestres y hay

muchas otras páginas web más generalistas, como <http://www.birdflu.org.cn/> o <http://www.fluwikie.com/>. En todas ellas puede encontrarse una información amplísima y fácilmente accesible.

El precursor de los virus actuales de subtipo H5N1 se detectó por primera vez en Guandong, en el suroeste de China en 1996 cuando la influenza aviar originó un número escaso de muertes en ocas y, por tanto, no se le prestó momentáneamente ninguna atención. Este virus se denominó A/Goose/Guandong/1/96 (H5N1). Durante el verano de ese año, hubo focos de "Peste Aviar" en esa zona de China.

Más tarde se demostró que entre 1999 y 2002 se habían aislado de patos aparentemente sanos virus de influenza aviar de alta patogenicidad en las provincias costeras de China entre Guandong y Shangai que daban reacciones similares con los antisueros y que tenían genes de la HA homogéneos filogenéticamente. Todos estos virus salvo uno causaban infecciones sistémicas letales en pollos.

Este virus de las ocas adquirió después segmentos de genes internos de un virus procedente de codornices que se denominó A/Quail/Hong Kong/G1/97 (H9N2) y también adquirió el gen de la neuraminidasa de un virus de cercetas, el denominado A/Teal/Hong Kong/W312/97 (H6N1) para dar origen a un virus recombinante.

El virus resultante, cuya cepa tipo es la A/Chicken/Hong Kong/220/97 (H5N1), se diseminó ampliamente en los mercados de aves vivas de los Nuevos Territorios de Hong Kong e infectó a 18 personas, 6 de las cuales fallecieron. El primer caso fue un niño de tres años que falleció por problemas respiratorios en mayo. La mayoría de las personas que padecieron una enfermedad grave o murieron tenían entre 13 y 60 años y no tenían factores de riesgo conocidos para las complicaciones de la influenza.

De las personas infectadas, se aislaron varias cepas de virus que tenían un genoma de tipo aviar y cuyas HA y NA no mostraban ninguna evidencia de cambios adaptativos al hombre. La cepa aislada del primer caso documentado de infecciones humanas es la denominada A/Hong Kong/156/97 (H5N1) y cuando se caracterizaron todas las cepas se comprobó que había dos grupos muy similares pero diferenciables de virus H5N1, lo que sugería que había habido distintas introducciones de cepas aviares en el hombre.

Estos casos fueron la primera evidencia de que un virus influenza aviar podía transmitirse directamente al hombre sin recombinarse con un virus humano ni experimentar una recombinación previa en otro mamífero hospedador, aunque el virus no tenía capacidad para transmitirse de unas personas a otras.

Se comprobó que en Hong Kong la infección por cepas de influenza de alta patogenicidad afectaba al 20% de los pollos, pero solo al 2,5% de los patos y de las ocas, mientras que otras aves galliformes, paseriformes y psitácidas no tenían virus y solo los pollos manifestaban cuadro clínico. Para erradicar la epidemia se sacrificaron todas

las aves domésticas de la Región Administrativa Especial de Hong Kong, los denominados Hong Kong SAR (Special Administrative Region), que comprenden la isla de Hong Kong, la península de Kowloon y los Nuevos Territorios y limita con la provincia de Guandong. La Hong Kong SAR tiene una población de alrededor de 7 millones de habitantes y una densidad de 6.300 habitantes por km². En total se sacrificaron más de un millón y medio, y este virus no ha vuelto a ser detectado desde entonces.

Más tarde se reabrieron los numerosos mercados al por menor de aves vivas en los que se venden principalmente pollos, pero también otras aves vivas como codornices, palomas, faisanes, gallinas de Guinea, etc. Para prevenir la posible reemergencia de un virus similar al del año 1997, en Hong Kong se implantó el sacrificio centralizado de aves acuáticas (patos y ocas) en 1998 con el objetivo de mantener los virus similares al A/Goose/Guandong/1/96 (H5N1) apartados de otros precursores de virus H5N1, como las cepas de subtipo H9N2 y H6N1 que se encontraban principalmente en codornices en los mercados minoristas.

En abril de 1999 se estableció un sistema de vigilancia en el que se recogían periódicamente muestras de las aves comercializadas en varios mercados para el aislamiento de virus influenza y para su caracterización antigénica y genética. Desde el comienzo, se empezaron a aislar intermitentemente virus influenza H5N1 de las ocas y más tarde también de los patos importados de China continental mientras que hasta diciembre de 2000 no se aisló ningún virus de más de ocho mil muestras recogidas de aves no acuáticas.

Desde abril de 2001 se empezaron a aislar virus H5N1 de las heces que había en las bandejas situadas debajo de las jaulas que contenían aves de corral aparentemente sanas, principalmente pollos pero también otras aves como palomas, codornices y faisanes, en diferentes mercados. Al ampliar la vigilancia epidemiológica a las aves de corral muertas en los mercados, se aislaron más virus principalmente en pollos.

Aunque en un principio no se había observado un incremento de la mortalidad de pollos en los mercados, a mediados de mayo en tres de estos mercados hubo un incremento notable de esta mortalidad y las autoridades veterinarias decidieron sacrificar un millón trescientos mil pollos en las granjas y mercados de la Hong Kong SAR en el mes de mayo de 2001.

Se eligieron para su caracterización antigénica y genética dieciocho cepas de virus influenza aisladas de pollos y una aislada de codorniz, de faisán, de paloma y de pollo sedoso (una variedad oriental). El análisis filogenético del gen de la HA reveló que todos ellos eran similares al virus A/Goose/Guandong/1/96 y descendientes de virus aislados de aves acuáticas en Hong Kong en el año 2000 y el análisis del gen de la NA dio un resultado similar. Cuando se analizaron los genes de las pro-

teínas internas, se comprobó que los habían adquirido total o parcialmente de otros virus influenza de aves acuáticas.

Los virus aislados se clasificaron en cinco genotipos denominados *A*, *B*, *C*, *D* y *E* mediante el estudio filogenético de los diferentes genes. Cuando se hicieron estudios de patogenicidad mediante inoculaciones experimentales en pollos, en codornices y en ratones, se comprobó que todos ellos infectaban y mataban a pollos y codornices y que los genotipos *A*, *B* y *E* eran especialmente patógenos y mataban a todas los pollos inoculados en un día y los genotipos *A* y *E* eran también más patógenos para las codornices.

Cuando se estudió la cronología de las cepas aisladas se comprobó que los virus aislados de patos y de ocas en el año 2001 eran todos de los genotipos *B* y *C*. El primer virus que se encontró en mercados de aves domésticas en un pollo en el mercado de Kowloon en febrero de 2001 era del genotipo *C* y en marzo y abril siguió aislándose en el mismo mercado, pero no en otros. A finales de abril, este genotipo adquirió el gen de la NP de un virus del subtipo H9N2 similar a la cepa Duck/Hong Kong/Y280/97 generando el nuevo genotipo *D*. En abril se aislaron dos virus de genotipo *B* de pollos, pero fue la única ocasión en que este virus se encontró en aves no acuáticas. El genotipo *E* se aisló en un mercado en abril y mayo.

Los virus de genotipo *A* se detectaron la primera vez a finales de abril en un mercado de la isla de Hong Kong pero después se aislaron en otros mercados asociados a un aumento de la mortalidad en pollos y en diversas regiones de la HONG KONG SAR. Este genotipo tenía una delección en el gen de la NA que estaba asociada a la transmisión de virus de las aves acuáticas a las terrestres y que podía explicar la adaptación a estas aves y su amplia difusión en los mercados tanto entre pollos como en otras especies de aves terrestres.

Las cepas aisladas de faisanes, codornices, pollos sedosos y palomas eran esencialmente las mismas que se aislaban en pollos en el mismo mercado y ninguno de los virus se había recombinado aún con virus H9N2 ni H6N1 que tenían los genes de las proteínas internas del virus de 1997 y cuya prevalencia era especialmente alta en codornices en los mismos mercados. Se comprobó que los genotipos *B* y *C* habían reemplazado a los virus parentales en las ocas, que eran su reservorio natural.

Además, los cinco genotipos eran capaces de replicar en el pulmón de ratones sin adaptación previa y los genotipos *A*, *C*, *D* y *E* infectaban el cerebro de los ratones, una característica que no tenían las cepas de virus antecesores similares a la A/Goose/Guandong/1/96. Además, los genotipos *A*, *B* y *C* tenían también una letalidad más elevada para los ratones. La patogenicidad para ratones era una característica preocupante porque es raro que incluso virus influenza humanos sean letales para ratón por inoculación intranasal sin una adaptación previa.

Esta capacidad de infectar a mamíferos se temía ya que pudiera ser el origen de una epidemia, porque los virus podían tener una distribución muy amplia ya que la vigilancia especial de la influenza en Hong Kong convertía a la zona de la Hong Kong SAR en una especie de “centinela” de lo que sucede con estos virus al menos en el sudeste de China. En ese momento aún no se habían detectado en Hong Kong nuevas infecciones humanas causadas por estos virus aislados en los mercados de aves.

Aunque en la zona de Hong Kong se tomaron las medidas adecuadas para prevenir la emergencia de cepas de influenza potencialmente peligrosas para el hombre, se consideró que no eran suficientes ya que virus similares podían emerger en el Este de Asia, incluyendo el sur de China que es el “epicentro” de la influenza por sus condiciones.

Por otra parte, cuando se identificó el virus A/Goose/Guangdong/1/96 como un ancestro de la cepa humana A/Hong Kong/156/97 (H5N1) comenzó un programa sistemático de vigilancia de la influenza en aves domésticas aparentemente sanas en las provincias y ciudades costeras de China, como Guangdong, Guangxi, Fujian, Zhejiang, y Shanghai. Entre el año 1999 y el 2002 se aislaron un total de 21 cepas de virus de muestras cloacales de patos domésticos. Cuando se hicieron infecciones experimentales en patos con estos virus se comprobó que, aunque replicaban, no causaban cuadro clínico ni se transmitían por contacto a otras aves. Se estudió su patogenicidad en pollos y todas las cepas eran patógenas y causaban una infección sistémica.

Siguiendo el sistema de medida de la patogenicidad para pollos de la OIE, se comprobó que la patogenicidad para esta especie iba aumentando con el tiempo y era más elevada en las cepas aisladas en los últimos años que en las de los primeros. Se hicieron además infecciones experimentales en ratones y se pudo comprobar también que las cepas aisladas en 1999 y 2000 eran menos patógenas que las aisladas en 2001 y 2002. Por tanto, la patogenicidad de las cepas aviares había ido aumentando con el tiempo.

Se secuenció el genoma de estos virus y se comprobó que el gen de la HA y el de la NA eran más parecidos a los de la cepa A/Goose/Guangdong/1/96 que a los de la cepa humana A/Hong Kong/156/97 (H5N1) y estudiando la diversidad genética se encontraron nueve genotipos de virus (A, B, C, D, E, F, G, H e I).

Entretanto en 1999 se aislaron virus influenza, pero de subtipo H9N2, de dos niños enfermos en Hong Kong y de seis pacientes más en China. Todos ellos se recuperaron de la infección. El subtipo H9N2 también se aisló de cerdos en China, pero no hubo evidencias serológicas de que este subtipo de virus se estableciera ni en cerdos ni en seres humanos, aunque han continuado circulando virus de este subtipo en aves en Europa y en Asia y hoy día son enzoóticos.

A finales de noviembre y en diciembre de 2002, aparecieron focos nuevos de influenza causados por virus H5N1 en dos parques naturales de la Región Administrativa Especial de Hong Kong, el Parque de Penfold y el Parque de Kowloon.

En el Parque de Penfold se observaba en las aves un cuadro de apatía, anorexia, debilidad, poca movilidad y falta de equilibrio al que seguía la muerte de las aves afectadas en un día. Las primeras muestras se enviaron al laboratorio veterinario el 4 de diciembre y murieron 23 ocas, 6 patos y dos cisnes antes de que el 10 de diciembre se despoblara el parque. Se aislaron virus H5N1 de las muestras de ocho de las aves muertas y de otras cinco muestras tomadas de treinta y cuatro patos y veintiocho ocas aparentemente sanos.

En el Parque de Kowloon unos días más tarde, a mediados de diciembre empezaron a morir las primeras aves, en este caso patos, y a aparecer en algunas de ellas un cuadro nervioso. Durante el brote murieron 105 aves acuáticas que suponían el 43,7% de los patos, el 37,5% de las ocas y cisnes y el 11,1% de los flamencos que estaban en estanques al aire libre y no hubo mortalidad en aves terrestres ni en las aves silvestres. Se aislaron virus H5N1 en 95 (un 90,5%) de las aves acuáticas muertas e inmediatamente los estanques de ambos parques se clausuraron, se vaciaron y se desinfectaron y las aves residentes fueron aisladas en cuarentena. El último virus se aisló de este brote el 3 de enero de 2003, pero siguió habiendo algunas muertes en aves acuáticas durante un mes debido a complicaciones de la infección.

Muchas aves murieron sin cuadro clínico previo y algunas tenían anorexia, inactividad y plumaje erizado, mientras que una minoría manifestaban una descarga nasal evidente, lacrimación y diarrea leve antes de morir. Un porcentaje elevado, el 40%, tenía un cuadro nervioso con depresión, parálisis con y sin temblores y sacudidas o posiciones anormales de la cabeza y algunos patos tenían úlceras necróticas o costras en el pico o en las plantas palmeadas de las extremidades.

Los virus aislados se caracterizaron antigénica y genéticamente y también se hicieron pruebas de inoculación experimental, comprobándose que eran patógenos y neurotrópicos para patos.

Este brote en aves acuáticas era el primer caso descrito en el que virus influenza H5N1 causaban una infección letal en aves acuáticas silvestres desde que en 1961 se aisló de un charrán común en Sudáfrica (*Sterna hirundo*) la primera cepa H5 patógena para aves acuáticas denominada A/Tern/South Africa/61 (H5N3).

La descripción de cepas de virus influenza de subtipo H5N1 que causaban enfermedades en diferentes especies de aves acuáticas y en algunas especies silvestres de aves migratorias con una mortalidad elevada era un hecho nuevo que aumentó la preocupación de los especialistas en influenza en todo el mundo.

Se compararon estas cepas de 2002-2003 aisladas de distintas especies de aves con virus H5N1 aislados en 1997 procedentes de aves y de los casos humanos así como con cepas representativas de los diferentes genotipos aisladas en el brote de 2001. Mediante los análisis antigénicos correspondientes con antisueros poli y monoclonales, se comprobó que la gran mayoría de los virus de 2002-2003 eran antigénicamente diferentes de los virus aislados en los brotes de 1997 y de 2001 y que, en consecuencia, había habido una gran deriva antigénica en la HA de estos virus.

Cuando se comparó la patogenicidad de los distintos virus aislados en Hong Kong desde 1997 mediante inoculación experimental en patos, se confirmó que todos ellos replicaban con títulos elevados, que eran más altos en la tráquea, y casi todos se transmitían por contacto en cinco días tras la inoculación experimental. No obstante, los virus aislados en 2002 replicaban con títulos mayores en la tráquea de los patos infectados por contacto que los virus aislados antes.

En la infección experimental de patos con las cepas aviarias, se comprobó que los infectados con las cepas aisladas antes de 2002 no tenían cuadro clínico y se mantenían sanos y ganando peso, mientras que los infectados con las cepas de finales de 2002 y 2003 tenían una mortalidad elevada tras manifestar ataxia, letargia, pérdida de peso y un cuadro nervioso grave con temblores violentos, falta de coordinación y pérdida del equilibrio y que algunos de estos signos se mantenían en algunas de las aves supervivientes.

La infección de los patos con la cepa humana de 2003 A/Hong Kong/213/03 no daba cuadro clínico y las aves se mantenían sanas y ganaban peso, a pesar de que esta cepa era del mismo genotipo que la cepa de ocas A/Goose/Hong Kong/739.2/02 y tenía con ella una homología mayor del 99% en todos los genes.

La cepa A/Goose/Hong Kong/739.2/02 se eligió para estudiar la transmisibilidad porque era la que causaba una mortalidad más rápida en los patos y por su parecido con la cepa humana.

Aunque en la naturaleza los virus de influenza se transmiten entre las aves acuáticas principalmente por vía fecal-oral, este virus en cambio se eliminaba principalmente por vía respiratoria. Se comprobó que la eliminación era prácticamente idéntica en los patos infectados directamente y en los infectados por contacto, alcanzando el título máximo a los 3-4 días de la inoculación experimental. Por otra parte, podía detectarse virus en la tráquea hasta 10 días después de la infección en los patos que no morían mientras que no se encontraba virus en la cloaca después de 4 días. Además, los títulos en la tráquea eran 100 veces mayores que en la cloaca. En el agua de bebida se encontraba un título bajo de virus hasta 10 días tras la infección.

Los patos infectados con esta cepa manifestaban signos clínicos y pérdida de peso notable a los 3-4 días de la inoculación y la mortalidad era elevada. Además de

replicar en el aparato digestivo como sucede habitualmente con los virus influenza en patos, esta cepa replicaba con títulos elevados en pulmón, bazo, hígado, páncreas, riñones y bolsa de Fabricio y algo más tarde también en el cerebro.

Aunque en el bazo había una vasculitis focal, el cerebro y la bolsa de Fabricio eran los únicos órganos en los que se podían detectar lesiones en todos los casos. En el resto de los órganos en los que se aislaban títulos elevados de virus no había signos histopatológicos.

El 19 de febrero de 2003 se comprobó la infección por virus influenza H5N1 de un niño en la Región Administrativa Especial de Hong Kong. El niño de nueve años había viajado a la provincia de Fujian en China en enero con su madre y dos hermanas y había enfermado el 9 de febrero e ingresado en el hospital el día 12. Otros miembros de la familia tenían una enfermedad similar. La madre del niño enfermó y se recuperó, pero el padre, que había fallecido el 17 de febrero a los 33 años de edad, también estaba infectado por el virus y se sospecha que también murió por la misma causa una hermana de 8 años había fallecido el 4 de febrero en Fujian y de la que no se habían podido recoger muestras.

A partir de diciembre de 2003 se describió una epidemia de influenza aviar de alta patogenicidad en aves domésticas y en aves silvestres causados por virus influenza A de subtipo H5N1 que primero afectó a ocho países asiáticos.

El primer brote sospechoso declarado a la OIE fue el 12 de diciembre de 2003 en el distrito de Eumsung en el centro de Corea y afectó a 24.000 gallinas de 47 semanas de las que 19.000 murieron y 5.000 fueron destruidas. Se identificó por RT-PCR un virus del subtipo H5. El 16 de diciembre ya había más explotaciones afectadas y el virus se había identificado como H5N1.

En Vietnam aparecieron los primeros focos el 6 de enero de 2004 en tres explotaciones avícolas y el 24 de enero ya había 445 focos y se habían tenido que destruir unas 2.900.000 aves. En Camboya empezaron a aparecer casos el 12 de enero de 2004 y se comunicó a la OIE el 24 de ese mes.

Japón, que no había padecido la enfermedad desde 1925 informó de un foco sospechoso en gallinas ponedoras el 12 de enero y confirmó al día siguiente que se trataba de virus H5N1. En Hong Kong apareció muerto de influenza un halcón peregrino el 19 de enero y en Laos se comprobó la enfermedad por primera vez el mismo día y Taipei la declaró el día siguiente, 20 de enero.

Tailandia comunicó la enfermedad el 23 de enero y el día 30 de ese mes ya tenía 32 provincias afectadas y 156 focos. En Indonesia apareció el 2 de febrero con 127 focos y China declaró el 4 de febrero 5 focos confirmados bastante alejados y otros 18 focos sospechosos.

No existía ningún precedente histórico de brotes como estos ni en su amplitud geográfica ni en su distribución internacional. Más de la mitad de estos países era la primera vez que padecían la influenza aviar de alta patogenicidad en su historia o en muchos años y ésta tuvo ya en sus inicios unas enormes consecuencias económicas para el sector agropecuario en los países afectados. En estos países se sacrificaron más de 120 millones de aves domésticas para intentar la erradicación sin conseguirlo, ya que la enfermedad continuó extendiéndose.

Entretanto, en diciembre de 2003 dos tigres y dos leopardos de un zoo en Tailandia tuvieron un cuadro clínico de fiebre y alteraciones respiratorias y murieron. Los felinos habían sido alimentados con carcasas de pollos de un matadero local alrededor del cual había un brote de influenza que se identificó posteriormente. Se aislaron virus influenza H5N1 del pulmón de uno de los tigres y de uno de los leopardos y este fue el primer caso descrito de una infección por virus influenza que originaba una enfermedad o la muerte en felinos no domésticos.

A finales de octubre de 2003, los hospitales de Hanoi y alrededores admitieron a 14 personas con un cuadro respiratorio grave. De ellas, 13 eran niños y la otra era la madre de un niño fallecido. Once de estas personas murieron y los resultados de la analítica confirmaron el 13 de enero de 2004 la presencia de virus influenza H5N1 en las muestras tomadas de dos niños y de un adulto.

El 28 de enero de 2004 ya había 11 casos de influenza humana confirmados, 8 en Vietnam y 3 en Tailandia, con 8 muertes, una letalidad del 72%, algo absolutamente desconocido hasta entonces. La enfermedad continuó afectando a más personas en estos países y el 9 de febrero ya había 23 casos con 18 muertes, una letalidad del 78%, aún más elevada.

A finales del año 2004 había habido 47 casos humanos, 30 en Vietnam y 17 en Tailandia con 34 muertes.

En Suecia, durante los programas de vigilancia de la influenza en el año 2004, se describió una nueva hemaglutinina en virus influenza aislados de gaviotas reidoras (*Larus ridibundus*), lo que aumentaba la diversidad del virus. Los tres virus aislados que tenían el nuevo subtipo de hemaglutinina fueron denominados de A/Black-Headed Gull/Sweden/2/99 (H16N3) a A/BHG/Sweden/5/99 (H16N3). Los genes de la NA de estos virus eran similares a los de otros virus aislados de aves costeras de Eurasia.

En el año 2004 se estudió la evolución que había tenido el virus de la epidemia asiática caracterizando y comparando cepas recientes aisladas de aves y de personas en Indonesia, Tailandia y Vietnam con 253 cepas aisladas durante la vigilancia epidemiológica de los mercados de aves en Hong Kong y en las provincias de China próximas entre el año 2000 y el 2004.

En el año 2001 se conocían seis genotipos de virus recombinantes (*A*, *B*, *C*, *D*, *E* y *X₀*). Del año 2002 en adelante se detectaron ocho nuevos genotipos de virus H5N1 (*V*, *W*, *X₁*, *X₂*, *X₃*, *Y*, *Z* y *Z⁺*). Los genotipos *A*, *C*, *D* y *E* desaparecieron como su antecesor, la cepa Goose/Guandong/1/96, lo que sugiere que los otros genotipos estaban mejor capacitados para mantenerse en la naturaleza y los sustituyeron.

Todos los genotipos, salvo el Goose/Guandong y los *X₀* a *X₃* tenían una delección en el gen de la proteína no estructural NS1. Los virus aislados a partir de 2002, salvo los de genotipo *B*, *W* y *Z⁺* tenían también una delección en la NA asociada a la adaptación de los virus influenza a aves no acuáticas.

Desde enero de 2002, el genotipo *Z*, que tenía ambas delecciones, se hizo dominante en el sur de China y cuando se diagnosticaron en febrero de 2003 los primeros casos en Hong Kong en la familia que había viajado a Fujian, se comprobó que las dos cepas que se aislaron, (A/Hong Kong/212/03 y A/Hong Kong/213/03) tenían el mismo genoma que el genotipo *Z*, pero le faltaba la delección en la NA y fueron denominados genotipo *Z⁺*.

Cuando se estudiaron los virus aislados a finales de 2003 y en 2004 en Indonesia, Tailandia y Vietnam, se comprobó que todos ellos eran del genotipo *Z*. Por tanto, el genotipo *Z* fue el que se difundió rápidamente y de una forma que nunca se había conocido por todo el sudoeste de Asia afectando a Vietnam, Tailandia, Indonesia, Camboya, Laos, Corea, Japón, China y después Malasia. Más tarde se detectó que los focos de Japón y Corea estaban causados por virus del genotipo *V* a diferencia de otros países.

La filogenia de virus recientes del genotipo *Z* demostró que los aislados en Vietnam y en Tailandia diferían de los aislados en Indonesia.

En el curso de los programas de vigilancia de la influenza en aves silvestres en China, se estudió la presencia de virus en la población de gorriones molineros (*Passer montanus*), un pájaro muy abundante en buena parte de los ecosistemas euroasiáticos. El estudio se hizo por ser el gorrión molinero un ave muy abundante en China, receptiva a la influenza y que vive cerca del hombre.

Mediante el análisis de muestras cloacales de gorriones sanos capturados en la provincia de Henan, se aislaron cuatro cepas de virus H5N1, que se denominaron de A/Tree Sparrow/Henan/1/04 a A/Tree Sparrow/Henan/4/04. Estas cepas eran patógenas para pollos pero no para patos y en ratones infectaban el pulmón y el cerebro sin causar mortalidad.

Cuando se estudió el genoma de estas cepas se comprobó que eran de un genotipo diferente a todos los demás genotipos conocidos. Los genes de la HA y de la NA eran similares a los de la cepa Goose/Guandong/96, lo que indicaba que esta-

ban relacionados con los virus de aves acuáticas, y el gen de la NP podía proceder del genotipo A, pero los demás genes tenían un origen desconocido.

Estos datos indicaban que aves terrestres peridomésticas tan comunes y abundantes como los gorriones podían tener un papel más importante en la epidemiología de la influenza aviar de lo que se suponía. Además, las cepas aisladas eran de alta patogenicidad para pollos y se aislaron de gorriones sanos, lo que indicaba que eran portadores de los virus en lugar de hospedadores finales.

Por tanto, cuando las aves acuáticas migran pueden transmitir los virus influenza a las aves locales acuáticas o terrestres con las que contacten, pero también las aves acuáticas pueden infectarse con virus presentes en aves no migratorias. Estos posibles intercambios de cepas de virus diferentes entre distintas especies y tipos de aves facilitan las recombinaciones de los virus y la posibilidad de que se originen nuevos genotipos.

En octubre de 2004 se diagnosticó la enfermedad por primera vez en Europa en dos águilas azor montañesas (*Spizaetus nipalensis*) importadas ilegalmente y detectadas y decomisadas en el Aeropuerto de Bruselas. La influenza ya había sido diagnosticada en aves rapaces de diferentes especies en Asia.

El mismo mes de octubre hubo en Tailandia un brote que afectó a una especie de granja de tigres, en la que los felinos se alimentaban con carcasas de pollo. De 441 tigres murieron o tuvieron que ser sacrificados 141 y la investigación que se hizo indicaba que había habido transmisión entre estos felinos.

En Camboya aparecieron los primeros casos humanos en marzo de 2005 y ese mismo año la enfermedad afectó además a China, con 7 casos y 3 muertes e Indonesia, con 16 casos y 11 muertes.

El 30 de abril de 2005 comenzó un brote en la Reserva del Lago Quinghai en el centro de China, que tiene una gran población de aves acuáticas. El brote afectó a decenas de miles de patos en mayo y junio y causó muchos miles de muertes en aves acuáticas con un cuadro clínico caracterizado por signos nerviosos anormales y necrosis pancreática. Se aislaron virus que filogenética y biológicamente eran muy diversos, que se clasificaron en cuatro genotipos diferentes y se observó que habían evolucionado durante el brote, lo que coincidía con la observación de que el brote fue afectando prioritariamente a diferentes especies de aves a lo largo de su evolución. Las cepas de virus aisladas eran de alta patogenicidad tanto para pollos como para ratones pero no para macacos, aunque replicaban en estos primates.

Las cepas que se aislaron posteriormente en Rusia, Mongolia y en otras zonas de China estaban muy relacionadas genéticamente con uno de los genotipos, lo que sugería que este genotipo tenía mayor capacidad de mantenerse y diseminarse.

En consecuencia, se observó que las aves migratorias estaban infectadas con virus influenza con una difusibilidad especialmente elevada y capaces de replicar en primates, lo que aumentaba considerablemente el riesgo de diseminación de cepas de alta virulencia para las aves con características que facilitaban su posible transmisión al hombre.

En julio de ese año apareció la influenza aviar en Siberia en pollos y el frente fue avanzando hacia el oeste llegando a Kazakhstan, al Tibet y a Mongolia en agosto.

El 13 de octubre apareció en Turquía, el 15 en Rumanía y continuó extendiéndose hasta África, donde apareció en Nigeria el 8 de febrero de 2006 y en Egipto el día 17 del mismo mes.

A mediados de octubre de 2006, la OIE informa que ha habido 2.315 focos en Vietnam, 1 080 en Tailandia, 216 en Indonesia, 176 en Turquía, 118 en Rumanía, 121 en Rusia, 89 en China, 69 en Nigeria, 40 en Egipto, 24 en Ucrania, 19 en Corea, 18 en Camboya y números menores en otros veinticuatro países asiáticos, europeos y africanos y de casos en cincuenta y siete países de los mismos continentes.

En España, donde la enfermedad no ha existido nunca, se ha detectado un caso positivo en un somormujo lavanco (*Podiceps cristatus*) que apareció muerto en el embalse de Salburúa en la provincia de Álava el 30 de junio de 2006.

En Europa, además de afectar a aves acuáticas y terrestres de diversas especies tanto domésticas como silvestres ha afectado también a gatos. El primer caso se describió en Alemania en la isla de Ruegen en el mar Báltico a finales de febrero y coincidió con una alta mortalidad en aves silvestres por influenza en la misma isla y más tarde han aparecido más casos en gatos en otros países europeos lo mismo que habían sido diagnosticados en Asia. Aunque los gatos pueden transmitir la infección porque eliminan virus por vía respiratoria y digestiva, se considera que se infectan al alimentarse de aves infectadas y que no tienen un papel importante en la epidemiología de la influenza.

Hasta ahora, se han encontrado virus influenza H5N1 en numerosas y muy diversas especies de aves de los órdenes *Anseriformes* (treinta especies), *Charadriiformes*, (cinco especies), *Ciconiiformes* (seis especies), *Columbiformes* (tres especies), *Falconiformes* (nueve especies), *Galliformes* (nueve especies) y *Gruiformes* (cuatro especies), *Passeriformes* (diecisiete especies), *Palecaniformes* (dos especies), *Phoenicopteriformes* (una especie), *Strigiformes* (cuatro especies), *Struthioniformes* (una especie, el emú), *Psittaciformes* (una especie, el periquito) y *Podicipediformes* (dos especies).

En mamíferos se han encontrado infecciones en civetas asiáticas (*Chrotogale owstoni*), martas (*Martes foina*), leopardos (*Panthera pardus*), tigres (*Panthera tigris*), gatos domésticos (*Felis domestica*) y perros (*Canis familiaris*) y experimentalmente

se han infectado macacos (*Macaca fasciculata*), hurones (*Mustela putoris furo*), conejo común (*Oryctolagus cuniculus*), ratas (*Rattus norvegicus*), ratones (*Mus musculus*) y cerdos (*Sus scrofa*).

Esta última especie, el cerdo, ha sido considerada históricamente como el animal que se podía infectar simultáneamente con cepas aviares y humanas, que podrían recombinar en él para dar lugar a nuevas cepas recombinantes y potencialmente patógenas para el hombre.

En la epidemia actual, el país que más focos ha tenido de influenza aviar es Vietnam y en este país, la convivencia entre aves acuáticas y cerdos es muy común. No obstante, cuando se hizo un estudio serológico solo se encontraron anticuerpos contra virus influenza en 8 sueros de cerdos de los 3.175 analizados. Cuando se hicieron infecciones experimentales en cerdos con cepas aviares y humanas se comprobó que los cerdos tenían una tos leve y algo de fiebre entre uno y cuatro días tras la infección y que disminuía el consumo de pienso los dos primeros días.

En la mayoría de los cerdos infectados se detectaban virus en las tonsilas y en la tráquea y los cerdos eliminaban virus en las secreciones nasales al menos durante tres días manteniéndose en algún caso la eliminación hasta seis días. El título de virus eliminado era algo mayor en los cerdos infectados con las cepas aviares que con las humanas.

Tras la necropsia, se comprobó que había una leve neumonía intersticial y se aislaron virus de los pulmones de los cerdos. También se aislaron del hígado de los cerdos infectados con algunas cepas, a pesar de que no había una viremia detectable, mientras que otros órganos como el intestino, el bazo o los riñones eran siempre negativos. En consecuencia, los virus H5N1 de origen aviar y humano podían replicar en cerdos con títulos bajos, pero no se transmitían a los cerdos centinela que se mantenían en contacto con los infectados.

Por tanto, los cerdos son receptivos a la infección con las cepas de origen aviar y humano de virus H5N1, pero actualmente no tienen ningún papel epidemiológico en la amplificación y en la transmisión de la influenza.

La receptividad del cerdo y la variabilidad de los virus influenza H5N1 podría hacer que esta situación cambiara en el futuro. No obstante, hasta ahora ha habido una gran cantidad de posibilidades de que los virus influenza aviares infectaran al cerdo dada la estrecha convivencia de esta especie con aves acuáticas en diversos países asiáticos y ese paso de los virus al cerdo no se ha producido.

En un trabajo reciente entre las secuencias disponibles del gen de la NA de virus de subtipo N1 se seleccionaron 202 secuencias excluyendo otras que procedían de virus cuyo subtipo de HA, lugar y año de aislamiento y hospedador coincidían con las seleccionadas. De estas secuencias, 103 eran de virus aviares de diversos subtipos de HA, 70 de virus humanos, 27 de virus de cerdos, una de virus de tigre y una de

virus de gato. De ellas, 18 procedían de virus aislados antes de 1960, 15 de la década de 1970, 23 de la década de 1980, 48 de 1990 y 98 habían sido aislados después del año 2000.

Comparando las secuencias, se realizó un árbol filogenético que da un panorama de la diversidad de los virus influenza de subtipo N1.

Las cepas aisladas después de 1933 podían asignarse a tres diferentes linajes que se denominaron Aviar, Humano y Porcino Clásico y cuyos predecesores eran respectivamente las cepas A/Brevig Mission/1/1918, A/Swine/Iowa/30 y A/Swine/31(Hsw1N1).

Todas las cepas del linaje Humano aisladas entre 1933 y 2004 eran cepas de virus humanos de subtipo H1N1, salvo dos aisladas de cerdos, la A/Swine/Korea/S10/2004 (H1N1) y la A/Swine/Obihiro/5/92. Los datos indican que las cepas del linaje Humano solo se aíslan ocasionalmente en cerdos.

La circulación de este linaje comenzó con la pandemia de 1918 y ha continuado hasta ahora con las epidemias humanas anuales, salvo en entre 1958 y 1976. Las cepas de este linaje se subdividen en cuatro sublinajes que se relacionan por el año de aislamiento, aunque aparecen algunas cepas antiguas en sublinajes posteriores, lo que indica que puedan ser cepas que se han extendido desde algún laboratorio.

Todas las cepas del linaje Porcino Clásico son cepas de virus H1N1 aisladas entre 1976 y 2004 en Norteamérica salvo una, la cepa A/Swine/Taiwan/O408/2004, una cepa de subtipo H3N1 aislada en Taiwan.

Los virus de cerdo de subtipo H1N1 son conocidos como virus influenza “Clásicos” y circularon ampliamente en cerdos entre alrededor de 1910 y 1976, circulando más tarde sobre todo en cerdos en Norteamérica y en Asia. Los virus de este linaje fueron los que infectaron a los reclutas en Fort Dix en 1976 y la cepa humana de este linaje A/Winconsin/4754/94 se originó del contacto con cerdos infectados experimentalmente con influenza.

Comparado con los linajes Humano y Aviar, el Porcino Clásico muestra pocos cambios y una diversidad muy baja durante las décadas pasadas, aunque es obviamente distinto de sus antecesores del tipo A/Swine/Iowa/30 y A/Swine/Asia/31, aislados hace más de 75 años.

El linaje Aviar es el más diversificado y en él hay cepas de muchos subtipos de H1 (H1 a H3, H5 a H7 y H9 a H11). El linaje Aviar se divide en 11 sublinajes, de los que el primero está más separado y comprende cepas aisladas en Norteamérica en la década de 1980. El segundo sublinaje comprende dos cepas aisladas en Oceanía en la misma década. El tercero y el quinto son cepas aisladas de aves en Norteamérica, salvo una aislada en Brasil.

El sexto sublinaje se denominó "Avianlike Swine" porque abarca exclusivamente cepas aisladas de cerdos en Europa, donde han sido cepas dominantes hasta 1980 apareciendo en China a partir de 1990.

El séptimo sublinaje comprende una cepa de China del 2001 y otra inglesa de 1979.

Todas las cepas del octavo sublinaje se aislaron de aves o de personas en Hong Kong entre 1997 y 2000 y tienen una delección en la NA. Este sublinaje fue el que originó los brotes de influenza en 1997 en Hong Kong.

Las cepas del noveno sublinaje se aislaron en Eurasia entre 1998 y 2000, las del décimo eran virus H5N1 aislados de aves o de mamíferos en el Este de Asia entre 1996 y 2005 y tenían una de dos delecciones en la NA.

Las cepas del undécimo linaje eran cepas H5N1 aisladas de aves o mamíferos en Eurasia entre el año 2000 y el 2006, tenían una delección en la NA de veinte aminoácidos y correspondían a los genotipos Z y G de los virus influenza H5N1 que habían circulado ampliamente en el Hemisferio Este desde 2003.

El estudio del árbol filogenético sugiere que los mamíferos pueden infectarse con cepas del linaje Aviar mientras que no se encontraron aves infectadas con virus de los linajes Humano y Porcino Clásico. Otros datos confirmaban el hecho conocido de que las cepas aviares pueden conseguir saltar la barrera de especie mediante mutaciones puntuales sin necesidad de recombinaciones

Se comprobó también que el gen de la NA de las cepas aviares asiáticas era más parecido al de las europeas que al de las americanas, un hecho también comprobado en genes de la HA y que indica que los virus son transmitidos por las aves silvestres hospedadoras principalmente a lo largo de sus rutas migratorias, que tienen principalmente una dirección norte-sur y que, por tanto, son diferentes en Eurasia y África y en América.

Este estudio aportó también algunos datos históricos. Se estimó que los linajes Humano y Aviar habían comenzado a divergir aproximadamente en 1890 y que la NA del virus de la pandemia de 1918, el virus de la gripe "española", fue introducida en virus de mamíferos poco tiempo antes de 1918, lo que coincidía con otros datos que indicaban que el virus A/BrevigMission/1/1918 pudo ser el antecesor de los tres linajes en función de la secuencia del gen de la NA.

Los datos más recientes de la vigilancia epidemiológica constante en Asia indican que en las diferentes regiones se han hecho endémicas distintas cepas de virus H5N1 de diferentes sublinajes y que algunas cepas de virus de alta patogenicidad de estos virus pueden ser transmitidos a larga distancia por aves migratorias. En cambio, los virus de las aves domésticas han evolucionado en clados regionales

(grupos de virus descendientes de un ancestro común) lo que sugiere que en mecanismo principal de mantenimiento de la influenza como una infección endémica en las aves domésticas es la transmisión entre ellas mismas.

Por último, en lo relativo a infecciones humanas por virus H5N1 hasta el momento actual, mediados de octubre de 2006, la enfermedad ha afectado a 256 personas de Azerbaijón, Camboya, China, Djibouti, Egipto, Indonesia, Irak, Tailandia, Turquía y Vietnam según los datos actualizados de la OMS (http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/en/) causando 151 muertes, es decir, con una letalidad del 59%.

La pandemia de influenza humana sigue siendo una posibilidad. Los datos de históricos indican que las pandemias pasadas han ocurrido principalmente mediante recombinaciones de virus en el hombre.

Hasta ahora, las infecciones humanas solo se han producido en unas condiciones epidemiológicas muy especiales mediante la convivencia estrecha entre personas y aves infectadas o por consumo de productos crudos de aves infectadas y los virus que infectan principalmente a las aves no se transmiten con facilidad entre seres humanos.

No obstante, son virus con una gran variabilidad antigénica y epidemiológica y han saltado numerosas veces la barrera entre especies, por lo que pueden originar una cepa pandémica.

Las intervenciones humanas dirigidas a evitar el contacto con aves infectadas y, por tanto, las posibilidades de infecciones en el hombre y a reducir la duración de estas infecciones en caso de que se produzcan reducen también las posibilidades de la pandemia.

La investigación sobre todos los aspectos de la influenza se ha incrementado de una forma enorme en los últimos años y se están realizando grandes avances en el conocimiento de la enfermedad y de su epidemiología, en el desarrollo de técnicas más precoces y precisas de diagnóstico y en el tratamiento y profilaxis. Por otra parte hay una vigilancia epidemiológica extrema.

La historia de las grandes epizootias animales indica que las cepas de agentes infecciosos de alta virulencia tienden a desaparecer en la naturaleza y a ser sustituidas por cepas muy similares antigénicamente pero con menor patogenicidad. En la evolución de los agentes infecciosos, la patogenicidad es un "accidente" poco favorable desde un punto de vista evolutivo. El agente patógeno, como cualquier ser vivo, tiende a transmitir sus genes y esta transmisión se ve favorecida cuando no causa enfermedad en los animales hospedadores o causa una enfermedad leve. De este modo, el hospedador no muere y se mantiene siendo una fuente de infección para otros.

Las cepas de virus muy virulentas que matan a sus hospedadores en un plazo de tiempo muy corto “destruyen” de alguna manera el ecosistema en el que se mantienen y esto dificulta su transmisión.

Por otro lado, los virus influenza son enormemente plásticos y adaptables a distintas condiciones. Por ello, es probable que las actuales cepas H5N1 de alta patogenicidad para las aves acuáticas sean sustituidas por otras cepas que, siendo antigénicamente muy parecidas, tengan una patogenicidad mucho menor. Estas cepas se transmitirían mejor y darían una inmunidad natural a las aves contra las cepas virulentas.

El problema es que las cepas actuales pueden adquirir la capacidad de transmitirse con facilidad entre personas antes de ser sustituidos por cepas menos virulentas para las personas.

Por ello, historia del brote actual está desarrollándose en este momento y no es posible predecir ni cuándo ni cómo terminará.

En las circunstancias actuales, lo más eficaz es el control de la infección en su origen, que son las aves domésticas. Las experiencias de Hong Kong, Corea del Sur y Japón han demostrado que la detección precoz de la influenza en las aves y la erradicación es una medida eficaz, combinada con otras, para controlar los brotes de influenza aviar de alta patogenicidad.

La diversidad antigénica de los virus que circulan en el Sudoeste de Asia y en el sur de China dificulta el empleo de una única cepa de virus como candidato para una vacuna humana

2.9 Historia de la Influenza en los animales

El primer autor que habla de la influenza en animales es Perroncito que, en el año 1878, describe en Italia un proceso en pollos que sin duda estaba causado por cepas de alta patogenicidad de influenza. La descripción es la de una enfermedad contagiosa grave de las aves con alta mortalidad. Como el brote apareció en la cuenca alta del Po, se denominó también como “Enfermedad de Lombardía”.

Poco después, en 1880, Rivolta y Del Prato la denominan “typhus exudativus gallinarum”.

En 1901, poco después del descubrimiento de los “agentes filtrables” por Ivanowsky, y tres años después del descubrimiento del primer virus animal, el de la fiebre aftosa, por Loeffler y Frosch, Centanni y Savunozzi determinaron que está causada por uno de estos agentes filtrables, es decir por un virus.

En Inglaterra se denominó desde un principio “Fowl Plague” o “Peste Aviar”. En 1926 apareció en el Reino Unido, en Newcastle-upon-Tyne, otra enfermedad que se

había descrito además en Java, y que causaba una alta mortalidad en las aves. Esta enfermedad se confundió durante mucho tiempo con la influenza y ambas se denominaban “Peste Aviar”, hasta que Doyle la identificó en 1924 y le dio temporalmente el nombre de “Enfermedad de Newcastle” porque quería evitar un nombre descriptivo del cuadro clínico que pudiera originar confusiones con otras enfermedades.

Hoy día la enfermedad de Newcastle mantiene el nombre inicial, pero aún se emplea el término de “Pseudopeste Aviar” o “Pseudofowl Plague” para denominarla.

El término de “Peste Aviar” para referirse a la influenza aviar todavía se usó en muchos países hasta bien entrado el siglo xx y es el que usó Schäfer (“*Gefluogelpest*”) cuando describió al agente causal como un virus influenza A en 1955. Schäfer estudió también su morfología, su composición química y su replicación.

La influenza aviar ha venido causando pérdidas enormes en la industria avícola y en el comercio de aves y productos de aves en todo el mundo desde hace entonces y es una enfermedad que, por ello, está en la Lista de Enfermedades Notificables de la OIE y sometida a campañas de erradicación en todo el mundo.

En la tabla siguiente aparecen los focos de influenza aviar de alta patogenicidad detectados hasta ahora. Todos ellos han sido causados por cepas de los subtipos H5 o H7.

Año	País y aves domésticas afectas	Cepa
1959	Escocia, 2 granjas de pollos	A/Chicken/Scotland/59 (H5N1)
1963	Inglaterra, 29.000 pavos	A/Turkey/England/63 (H7N3)
1966	Ontario (Canada), 8.100 pavos	A/Turkey/Ontario/7732/66 (H5N9)
1976	Victoria (Australia), 25.000 ponedoras, 17.000 pollos, 16.000 patos	A/Chicken/Victoria/76 (H7N7)
1979	Alemania, 1 granja de 600.000 pollos, 80 ocas	A/Chicken/Germany/79 (H7N7)
1979	Inglaterra, 3 granjas de pavos (número de aves no descrito)	A/Turkey/England/199/79 (H7N7)
1983-1985	Pennsylvania (Estados Unidos), 17 millones de aves en 452 granjas, pollos, pavos y algunas perdices y gallinas de Guinea	A/Chicken/Pennsylvania/1370/83 (H5N2)
1983	Irlanda, 800 pavos muertos. Se sacrificaron 8.640 pavos 28.000 pollos y 270.000 patos	A/Turkey/Ireland/1378/83 (H5N8)

Continúa

Año	País y aves domésticas afectas	Cepa
1985	Victoria (Australia), 24.000 reproductoras, 27.000 ponedoras, 69.000 pollos de carne y 118.418 pollos	A/Chicken/Victoria/85 (H7N7)
1991	Inglaterra, 8.000 pavos	A/Turkey/England/50-92/91 (H5N1)
1992	Victoria (Australia), 12.700 gallinas reproductoras, 5.700 patos	A/Chicken/Victoria/1/92 (H7N3)
1994	Queensland (Australia), 22.000 ponedoras	A/Chicken/Queensland/667-6/94 (H7N3)
1994-1995	México, 360 granjas sacrificadas	A/Chicken/Puebla/8623-607/94 (H5N2)
1994	Pakistan, 3,2 millones de pollos y reproductoras	A/Chicken/Pakistan/447/95 (H7N3)
1997	Hong Kong (China) 1,4 millones de pollos y menor número de otras aves domésticas	A/Chicken/Hong Kong/220/97 (H5N1)
1997	Nueva Gales del Sur (Australia), 128.000 reproductores, 33.000 pollos, 261 emúes	A/Chicken/New South Wales/1651/97 (H7N4)
1997	Italia, unas 6.000 aves (pollos, pavos, gallinas de Guinea, patos, codornices, palomas, ocas y faisanes)	A/Chicken/Italy/330/97 (H5N2)
1999-2000	Italia, unos 1,4 millones de aves de 413 granjas	A/Turkey/Italy/99 (H7N1)
2002-2005	Sudeste de Asia China, Hong Kong, Indonesia, Japón, Camboya, Laos, Malasia, Corea, Tailandia, Vietnam, aproximadamente 150 millones de aves	A/Chicken/East Asia/2003-2005 (H5N1)
2002	Chile	A/Chicken/Chile/2002 (H7N3)
2003	<ul style="list-style-type: none"> • Holanda: 30 millones de aves de 255 granjas • Bélgica: 3 millones de aves de 8 granjas • Alemania: 80.000 pollos de una granja 	A/Chicken/Netherlands/2003 (H7N7)
2004	Columbia Británica (Canada), 17 millones de pollos de 53 granjas	A/Chicken/Canada-BC/ 2004 (H7N3)
2004	Texas (Estados Unidos) 6.600 pollos	A/Chicken/USA-TX/2004 (H5N2)
2004	Sudáfrica, 23.700 ratites, 5.000 pollos	A/ostrich/S.Africa/2004 (H5N2)

Entre los brotes recientes, excluyendo los asiáticos, el brote más importante fue el del 2003 en Holanda que, por su amplitud y por ser más cercano en el tiempo sirve mejor para conocer el impacto que esta enfermedad tiene actualmente.

El día 1 de marzo de 2003 aún es conocido por los avicultores holandeses como el “Sábado Negro”. El brote hizo que tuvieran que ser sacrificados más de 30 millones de aves, entre ellas el 65% de los pavos y el 45% de las gallinas ponedoras y tuvieron que ser cerradas el 25% de las granjas de pollos de carne. Fue necesario despoblar 1.250 granjas de las que 255 estaban infectadas.

Los costes para la economía holandesa, aunque son difíciles de fijar con exactitud, se han calculado en más de 1.000 millones de euros, lo que da una idea de la importancia de esta enfermedad como una pura enfermedad animal independientemente de su carácter zoonótico.

La influenza porcina se describió clínicamente por primera vez en 1918 coincidiendo con la gran pandemia humana denominada “gripe española”. En agosto de ese año, se observó en cerdos en el oeste de Illinois en EEUU un cuadro clínico de influenza o gripe similar al que afectaba al hombre.

Este cuadro fue descrito por primera vez por el Dr. J. S. Koen, un veterinario de la División de Control de la Peste Porcina Clásica del Ministerio de Agricultura de Estados Unidos. Koen estaba impresionado por la coincidencia con la pandemia humana y por la similitud entre los cuadros clínicos y lesionales que se observaban en los cerdos enfermos y en el hombre y estaba convencido de que ambas eran la misma enfermedad. Por ello fue el primero que le dio el nombre de influenza (“flu”) a esta nueva enfermedad del cerdo. Koen opinaba además que los cerdos se habían infectado a partir del hombre, una opinión compartida por otros veterinarios y por los granjeros de la zona.

En los años posteriores a la primera descripción, se describió con precisión el curso de la enfermedad en el cerdo y los signos clínicos y lesionales.

Shope aisló e identificó el virus de cerdos en 1931 y más tarde estudió la inmunidad, la transmisión, la adaptación a animales de laboratorio, sus relaciones con otros virus influenza y el mantenimiento de la enfermedad en la naturaleza, incluyendo la hipótesis del mantenimiento del virus durante los períodos interepizooticos en parásitos como *Metastrongylus apri* o en lombrices de tierra, que son los hospedadores intermediarios de *M. apri*.

Desde su descripción, la influenza porcina ha sido descrita como una enfermedad enzoótica solamente en EEUU hasta 1975. En 1976 se describió en Italia el primer brote europeo que fue causado por un virus muy similar al virus clásico H1N1 y que probablemente fue introducido en Italia con un envío de cerdos procedentes de Estados Unidos. En 1979 la enfermedad se describió en Bélgica. El virus aislado

era similar al virus clásico H1N1 americano pero diferente de él ya que la HA era similar a la H1 aviar y es probable que se transmitiera a los cerdos a partir de patos.

Estos virus de tipo aviar tenían mayor capacidad infectante y mayor virulencia que el virus clásico de la influenza porcina americano y se distribuyeron ampliamente en Europa, describiéndose a continuación la enfermedad en todos los países europeos, entre ellos España, con focos con una alta incidencia y fuertes pérdidas económicas. Actualmente, el virus porcino clásico H1N1 ha sido reemplazado en la mayoría de los países por las variantes de tipo aviar.

En 1968 se aislaron cerdos en Asia virus H3N2 similares al que causó la pandemia de gripe asiática y estos virus circularon más tarde en Europa y actualmente en las poblaciones de cerdos de todo el mundo circulan virus H1N1 "clásicos", virus H1N1 más "modernos" (de origen aviar) y virus H3N2.

La influenza porcina es, por tanto, una enfermedad enzoótica en todo el mundo y, aunque habitualmente las pérdidas no son graves, periódicamente aparecen focos que pueden provocar fuertes pérdidas en las explotaciones afectadas tanto por la propia acción de la enfermedad como por las complicaciones que origina al actuar conjuntamente con otras infecciones bacterianas y víricas del cerdo.

En los caballos, la influenza se detectó por primera vez en Checoslovaquia en 1956 tras una amplia epidemia de enfermedad respiratoria en caballos de los países del este de Europa aislándose una cepa, la A/Equi/Prague/56 (H7N7) que es el prototipo de los virus influenza equinos e históricamente se ha denominado cepa equina subtipo 1 H7N7.

Tras una epidemia muy amplia de influenza en los caballos en Estados Unidos, se aisló en Miami en 1963 la cepa A/Equi/Miami/63 (H3N8) que es conocida como subtipo equino 2 y que llegó a Miami con la importación de caballos argentinos.

Muchas vacunas de influenza equina contienen aún cepas del subtipo H7N7, aunque los datos de las últimas dos décadas sugieren que este subtipo solo se mantiene residualmente en algunas poblaciones de caballos muy asiladas e incluso puede haber desaparecido.

Actualmente los brotes de influenza equina están causados por cepas del subtipo H3N8, que son más patógenas y que tienen una mayor capacidad de variación antigénica, lo que hace que periódicamente haya epidemias más o menos amplias en las poblaciones equinas en todo el mundo.

Entre 1978 y 1981 se describieron epidemias extensas en países muy diversos de Europa y de Norteamérica y con casos clínicos que afectaban tanto a los caballos sin vacunar como a los que estaban vacunados aunque a estos generalmente con cuadros más leves y con una incidencia menor.

En el Reino Unido, la epidemia de influenza de 1979 afectó solo a los caballos sin vacunar durante la primera mitad del año, pero en el mes de junio afectó también a los purasangre demostrando que la vacunación no daba una inmunidad suficiente para proteger durante un año a los caballos entre una dosis y la siguiente. La epidemia afectó a las carreras de caballos y como consecuencia, la vacunación contra la influenza se hizo obligatoria en el Reino Unido e Irlanda en 1981.

A pesar de esta vacunación obligatoria, en 1989 hubo una gran epidemia de influenza equina en toda Europa que afectó tanto a los caballos sin vacunar como a un número elevado de caballos ingleses e irlandeses vacunados. El análisis del virus causal, denominado A/Equi/Suffolk/89 demostró que era bastante diferente de la cepa A/Equi/Fontainebleau/79 que era la que había causado la anterior epidemia en Europa. Desde esta epidemia de 1989, ha habido brotes esporádicos en distintos países europeos y americanos.

Los brotes más graves de influenza equina se han dado cuando el virus ha llegado a zonas previamente libres de la infección alcanzando a una población de caballos totalmente receptiva y en los últimos quince años ha habido brotes muy graves en poblaciones equinas sin ninguna historia previa de la enfermedad.

En 1986, la influenza equina fue introducida en Sudáfrica y en 1987 en la India mediante la introducción de caballos infectados sin las medidas de control necesarias. Los virus aislados en ambos casos eran genéticamente muy similares a los que circulaban en Europa y en Norteamérica en aquel momento. En Sudáfrica, las carreras se suspendieron durante dos meses y en la India enfermaron 27.000 caballos y murieron varios cientos de animales.

En 1992 una importación de caballos desde Europa causó un foco de influenza en Hong Kong que, a pesar de la vacunación, afectó a la mayoría de los caballos y causó alteraciones en las carreras.

Posteriormente ha habido focos en Dubai en 1995 y en Filipinas en 1997 originados por la importación de caballos americanos.

Estos casos indican la facilidad con la que el virus equino puede ser introducido en poblaciones de caballos receptivas a través de la importación de caballos infectados.

Actualmente la influenza equina tiene una distribución mundial y es frecuente que aparezcan brotes en picaderos, hipódromos y en cualquier sitio donde haya entradas y salidas de caballos de diferentes orígenes. En esta especie, la influenza es una enfermedad importante porque incapacita temporalmente a los caballos de deporte para competir o para mantener los programas de entrenamiento y a los caballos de trabajo y de silla para mantener su actividad normal.

Entre diciembre de 1979 y octubre de 1980 hubo una elevada mortalidad en focas (*Phoca vitulina*) en la costa de Nueva Inglaterra, en Massachusetts con un cuadro de neumonía y por primera vez se aisló en estos mamíferos marinos un virus influenza y posteriormente se han aislado más virus influenza en focas muertas de neumonía en la misma zona.

En ambos brotes había lesiones de neumonía necrotizante y se calcula que en el primero murieron unas 500 focas y en el segundo unas 60. Del primer brote se aisló un virus denominado A/Seal/Mass/1/180 (H7N7) mientras que en el segundo se aislaron virus de subtipo H4N5. Ambos virus eran de origen aviar, pero los aislados del segundo brote eran más parecidos a las cepas aviares aisladas en poco tiempo antes.

El parecido de estos virus, sobre todo los del segundo brote, con cepas aviares sugiere que los virus influenza de las aves pueden transmitirse en la naturaleza a las focas y que esto puede dar lugar al surgimiento de nuevas cepas de virus adaptadas a mamíferos.

Posteriormente se encontraron en la misma especie en Holanda virus de tipo B, como el B/Seal/Netherlands/1/99, un tipo de virus humano cuyo origen y posibles reservorios en la naturaleza no se conocen. La cepa era similar a las que circulaban en humanos cuatro o cinco años antes y se encontraron anticuerpos en algunos de los sueros de foca recogidos después de 1995 pero no en los recogidos posteriormente, por lo que se considera que las focas podrían actuar como reservorios de virus influenza de tipo B

En el 2004 se encontró en focas del Baikal (*Phoca sibirica*) y en focas anilladas (*Phoca hispida*) una prevalencia elevada de anticuerpos contra la H3 de origen humano.

En consecuencia, hoy día se considera que las focas pueden tener un papel en la epidemiología de la influenza aún poco conocido pero que es necesario considerar.

Otros mamíferos marinos en los que se han detectado infecciones por virus influenza son las ballenas. En un muestreo realizado sobre órganos de ballenas de la familia *Balaenopteridae* recogidas en el Pacífico Sur en 1975-76 se aislaron trece cepas de virus influenza de muestras de pulmón y una cepa de una muestra de hígado cuyo prototipo es la cepa que se denominó A/Whale/Pacific Ocean/19/76 (H1N3).

Por otra parte, en la misma costa de Massachusetts en la que se detectó la influenza en focas hubo dos varramientos masivos de ballenas piloto (*Globicephala melana*) en la primavera de 1984. De una ballena que estaba enferma y hubo de ser sacrificada se aislaron dos cepas de virus, A/Whale/Maine/1/84 (H13N9) y A/Whale/Maine/2/84 (H13N2) que probablemente procedían de gaviotas.

Se considera que las ballenas por una parte podrían mantener cepas de virus similares a las que habían infectado al hombre muchos años antes y que habían desaparecido de la población humana y por otra ser víctimas de la influenza que quizá influya en algunos de los varamientos que se producen todos los años.

La última especie en entrar en la historia de la influenza es el perro. Debido al contacto estrecho entre las personas y los perros que tienen como mascotas, siempre ha existido la preocupación de que estos animales pudieran participar en la epidemiología de la influenza humana diseminando o conservando los virus influenza que pudieran contagiarles las personas con las que conviven.

Históricamente hay varias publicaciones en las que se describe la detección de anticuerpos contra virus influenza H3N2 en perros y experimentalmente se han realizado infecciones tanto por vía intranasal como por vía intravenosa con virus influenza humanos de los tipos A y B en perros y en gatos y con virus tipo C en perros. Se conseguía infectarlos, pero estos animales no mostraban cuadro clínico o tenían un cuadro leve de conjuntivitis, descarga nasal serosa y fiebre variable. La respuesta serológica era poco consistente, pero se podía recuperar virus de las secreciones respiratorias e infectar a otros perros (o gatos) por contacto, pero no había una evidencia clara de que los virus influenza circularan en la población canina.

Nunca ha habido pruebas que sugieran que los virus influenza se puedan diseminar desde los perros al hombre y las infecciones de perros siempre se han relacionado con epidemias en la población humana. En consecuencia, siempre se había considerado que los perros son una especie poco receptiva a la infección por virus influenza y que no tenían ninguna importancia en la epidemiología de esta enfermedad.

La situación ha cambiado desde el año 2004. El primer foco de influenza canina apareció en Florida en enero de 2004 y fue descrito por la Dra. Cynda Crawford de la Universidad de Florida. Este foco afectó a 22 galgos de carrera de un canódromo aunque se cree que la enfermedad podía haber afectado a otras poblaciones de perros desde unos dos años antes.

De estos perros fue aislado un virus que se denominó A/Canine/Florida/43/2004 (H3N8). Cuando se estudiaron las secuencias de los 8 genes del virus se comprobó que eran muy similares a los de las cepas contemporáneas de virus influenza equinos H3N8, con las que tenían más de un 96% de identidad, mientras que los genes de cepas aviares, humanas y porcinas solo tenían una homología del 80 al 94%. Por ello, se llegó a la conclusión de que virus influenza H3N8 de caballos se habían adaptado al perro.

Como consecuencia de la primera descripción el Animal Health Trust investigó una enfermedad que afectó en el año 2002 a un grupo de perros ingleses de raza foxhound con un cuadro de signos respiratorios, depresión y ataxia en el que habían

muerto o tuvieron que ser sacrificados 7 animales. El virus se detectó en muestras que se habían conservado de tejido pulmonar de estos perros y se detectaron también anticuerpos en los supervivientes.

A comienzos de septiembre de 2006, se habían encontrado perros positivos en más de 20 estados americanos, figurando a la cabeza Nueva York y su área, con más de 180 casos y Colorado y Florida con 179 y 133 casos respectivamente. Cabe pensar que la influenza canina seguirá extendiéndose.

Aún más recientemente, en Tailandia se ha descrito un caso en un perro que padeció un cuadro clínico grave que finalizó con la muerte del animal tras haber consumido un pato infectado con virus H5N1.

La influenza canina es por tanto una enfermedad nueva y una nueva demostración de la adaptabilidad de los virus influenza y de su capacidad para saltar la barrera de especie. De momento, se desconoce el papel del perro como posible transmisor de la influenza al hombre. Las cepas caninas que se han extendido proceden de cepas equinas que han variado poco y que no han pasado al hombre, pero esta situación puede cambiar en el futuro.

Bibliografía

- ALEXANDER, D.J., BROWN, L.H. (2000): "Recent zoonoses caused by influenza A viruses", *Rev Sci Tech Off Int Epiz*, 19: 197-225.
- ALEXANDER, D.J. (2000): "A review of avian influenza in different bird species", *Vet Microbiol*, 74: 3-13.
- BEAN, W.J., COX, N.J., KENDAL, A.P. (1980): "Recombination of human influenza A viruses in nature", *Nature*, 284: 638-640.
- BENDER, C., HALL, H., HUANG, J., KLIMOV, A., COX, N., HAY, A., GREGORY, V., LIM, W. and SUBBARAO, K. (1999): "Characterization of the surface proteins of influenza A (H5N1) viruses isolated from humans in 1997-1998", *Virology*, 254: 115-123.
- CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J.A. (1990): *Datos sobre las pandemias de gripe de 1889-90 y 1918-19 en Madrid y Salamanca, y estudios sobre la sialidasa de los virus de la gripe A y B y la esterasa del virus C*. Discurso de recepción. Real Academia de Farmacia. Madrid.
- CHANG, S., ZHANG, J., LIAO, X., ZHU, X., WANG, D. *et al.* (2006): *Influenza Virus Database (IVDB): an integrated information resource and analysis platform for influenza virus research*. Nucleic Acids Research Advance Access published October 25, 2006. Texto completo en: <http://nar.oxfordjournals.org/cgi/reprint/gkl779v1>.
- CHEN, H., SMITH, G.J.D., ZHANG, S.Y., QIN, K. *et al.* (2005): "Avian flu: H5N1 virus outbreak in migratory waterfowl", *Nature*, 436: 191-192
- CHEN, H., YANBING, LI, LI, Z., SHI, J., SHINYA, J., DENG, G. *et al.* (2006): "Properties and dissemination of H5N1 viruses isolated during an Influenza outbreak in migratory waterfowl in Western China", *J Virol*, 80: 5976-5983.
- CHEN, H., SMITH, G.J.D., LI, K.S., WANG, J., FAN, X.F. *et al.* (2006): *Establishment of multiple sublineages of H5N1 influenza virus in Asia: Implications for pandemic control*. Proc Natl Acad Sci USA, 103 (8): 2845-2850.
- CHEN, J.M., MA, H.C., CHEN, J.W., SUN, J.X., LI, J.M., WAN, Z.L. (2006): A preliminary panorama of the diversity of N1 subtype influenza viruses. Virus Genes (en prensa). Texto completo en: <http://www.springerlink.com/content/95g386k08u320m84/fulltext.pdf>.
- CHOI, Y.K., NGUYEN, T.D., OZAKI, H., WEBBY, R.J. *et al.* (2005): "Studies of H5N1 influenza virus infection of pigs by using viruses isolated in Vietnam and Thailand in 2004", *J Virol*, 79 (16): 10.821-10.825.
- CLAAS, E.C., DE JONG, J.C., VAN BEEK, R., RIMMELZWAAN, G.F., OSTERHAUS, A.D. (1998): "Human influenza virus A/Hong Kong/156/97 (H5N1) infection", *Vaccine*, 16: 977- 978.

- COCKBURN, W.C., DELON, P.J., FERREIRA, W. (1969): "Origin and progress of the 1968-9 Hong Kong influenza epidemic", *Bull WHO*, 41: 345-348.
- CORDERO DEL CAMPILLO, M. (2001): *Crónica de Indias. Ganadería, medicina y Veterinaria. Junta de Castilla y León. Consejería de Educación y Cultura Consejería de Educación y Cultura*. (Estudios de Historia de la Ciencia y de la Técnica; 18). Valladolid.
- DAY, T., ANDRÉ, J.B., PARK, A. (2006): "The evolutionary emergence of pandemic influenza". *Proc Biol Sci*, 273 (1604): 2.945-2.953.
- DOWDLE, W.R. (1999): "Influenza A virus recycling revisited", *Bull WHO*, 77 (10): 820-828.
- ELBERS, A.R.W., FABRI, T.H.F., DE VRIES, T.S., DE WIT, J.J., PIJERS, A., KOCH, G. (2004): "The highly pathogenic avian influenza A (H7N7) virus epidemic in the Netherlands in 2003- lessons learned from the first five outbreaks", *Avian Dis* 48 (3): 691-705.
- FOUCHIER, R.A.M., SCHNEEBERGER, P.M., ROZENDAAL, F.W., BROEKMAN, J.M. *et al.* (2004): "Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome", *Proc Natl Acad Sci USA*, 101: 1.356-1.361.
- FOUCHIER, R.A.M., MUNSTER, V., WALLENSTEN, A. *et al.* (2005): "Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls", *J Virol* 79 (5): 2.814-22.
- GAYDOS, J.C., TOP, F.H., HODDER, R.A., RUSSELL, K. (2006): "Swine influenza a outbreak, Fort Dix, New Jersey, 1976", *Emerg Infect Dis*, 12: 23-28.
- GERACI, J.R., ST. AUBIN, D.J., BARKER I.K., WEBSTER, R.G. *et al.* (1982): "Mass mortality of harbor seals: pneumonia associated with influenza A virus", *Science*, 215: 1.129-1.131.
- GLEZEN, WP. (1996): "Emerging infections: pandemic influenza", *Epidemiol Rev* 18 (1): 64-76.
- GORMAN, O.T., BEAN, W.J., KAWAOKA, Y., DONATELLI, I., GUO, Y.J., WEBSTER, R.G. (1991): *J Gen Virol*, 65: 3.704-3.714.
- GUAN, Y., PEIRIS, J.S.M., LIPATOV, A.S., ELLIS, T.M., DYRTING, K.C., KRAUSS, S., *et al.* (2002): "Emergence of multiple genotypes of H5N1 avian influenza viruses in Hong Kong SAR", *Proc Natl Acad Sci USA*, 99: 8.950-8.955.
- GUERRA, F. (1999): *Epidemiología americana y filipina 1492-1898*. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.
- HANNOUN, C. (2001): "Sur la piste du virus de la grippe espagnole (1918-1919)", *Virologie*, 5: 45-52.

- HINSHAW, V.S., BEAN, W.J., GERACI, J.R., WEBSTER, R.G., REHG, J.E., FIORELLI, P., EARLY, G., ST AUBIN, D.J. (1984): "Are seals frequently infected with avian influenza viruses?", *J Virol*, 51 (3): 863-865.
- HINSHAW, V.S., BEAN, W.J., GERACI, J.R., FIORELLI, P., EARLY, G., WEBSTER, R.G. (1986): "Characterization of two Influenza A viruses from a pilot whale" ., *J Virol*, 58: 655-656.
- KENDAL, A.P., LEE, D.T., PARISH, H.S., RAINES, D., NOBLE, G.R., DOWDLE, W.R. (1979): "Laboratory-based surveillance of influenza virus in the United States during the winter of 1977-1978. II. Isolation of a mixture of A/Victoria- and A/USSR-like viruses from a single person during an epidemic in Wyoming, USA, January 1978", *Am J Epidemiol*, 110: 462-468.
- KILBOURNE, E.D. (2006): "Influenza Pandemics of the 20th Century", *Emerg Infect Dis*, 12: 9-14.
- KAZUE, O., NORIKO, K., AI, N., HIROSHI, K., YOSHITAKE, T. *et al.* (2004): "Antibodies to human-related H3 influenza A virus in Baikal seals (*Phoca sibirica*) and ringed seals (*Phoca hispida*) in Russia", *Microbiol Immunol*, 48 (11): 905-909.
- KOOPMANS, M., WILBRINK, B., CONYN, M., NATROP, G., VAN DER NA, H. *et al.* (2004): "Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands", *Lancet*, 363: 587-593.
- KOU, Z., LEI, M., YU, J., FAN, J., YIN, Z.H., JIA, C.X. *et al.* (2005): "New genotype of avian influenza H5N1 viruses isolated from tree sparrows in China", *J. Virol*, 79 (24): 15.460–15.466.
- KOZLOV, J.V., GORBULEV, V.G., KURMANOVA, A.G., BAYEV, A.A., SHILO, A.A., ZHDANOV, V.M. (1981). "On the origin of the H1N1 (A/USSR/90/77) influenza virus", *J Gen Virol*, 56: 437-440.
- LAZAR, A., WRIGHT, P. (1980): "Cell-mediated immune response of human lymphocytes to influenza A/USSR (H1N1) virus infection", *Infect Immun*, 27: 867-871.
- LI, K.S., GUAN, Y., WANG, J. *et al.* (2004): "Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia", *Nature*, 430: 209-213.
- Macken, C.A., Webby, R.J., Bruno, W.J. (2006): "Genotype turnover by reassortment of replication complex genes from avian Influenza A virus", *J Gen Virol*, 87: 2.803-2.815.
- MAK, A., RAHMANIAN, R., LEI, V. *et al.* (2006): "Longitudinal analysis of genotype distribution of Influenza A virus from 2003 to 2005", *J. Clin Microbiol*, 44 (10): 3.583-3.588.

- MARTIN, P.M.V., MARTIN-GRANE, E. (2006): "500-year evolution of the term epidemic", *Emerg Infect Dis*, 12 (6): 976-90.
- NAKAJIMA, K., DESSELBERGER, U., PALESE, P. (1978): "Recent human influenza A(H1N1) viruses are closely related genetically to strains isolated in 1950", *Nature*, 274: 334-339.
- NEUMANN, G., KAWAOKA, Y. (2006): "Host range restriction and pathogenicity in the context of influenza pandemic", *Emerg Infec Dis*, 12 (6): 881-886.
- NGUYEN, D.C., UYEKI, T.M., JADHAO, S., MAINES, T. *et al.* (2005): "Isolation and characterization of avian influenza viruses, including highly pathogenic H5N1, from poultry in live bird markets in Hanoi, Vietnam, in 2001", *J. Virol*, 79 (7): 4.201-4.212.
- OSTERHAUS, A.D., RIMMELZWAAN, G.F., MARTINA, B.E., BESTEBROER, T.M., FOUCHIER, R.A. (2000): "Influenza B virus in seals", *Science*, 288: 1.051-1.053.
- PEIRIS, J., GUAN, Y., MARKWELL, D., GHOSE, P., WEBSTER, R., SHORTRIDGE, K. (2001): "Cocirculation of avian H9N2 and contemporary "Human" H3N2 Influenza A viruses in pigs in Southeastern China: potential for genetic reassortment?", *J Virol*, 75: 9.679-9.686.
- RAPPOLE, J.H., HUBÁLEK, Z. (2006): "Birds and Influenza H5N1 Virus Movement to and within North America", *Emerg Infect Dis*, 12(10):1486-1492.
- RAYMOND, L., CATON, A.J., COX, N.J., KENDAL, A.P., BROWNLEE, G.G. (1983): "Antigenicity and evolution amongst recent influenza viruses of H1N1 subtype", *Nucleic Acids Res*, 11 (20): 7.191-7.203.
- REID, A.H., FANNING, T.G., HULTIN, J.V. & TAUBENBERGER, J.K. (1999): *Proc Natl Acad Sci USA*, 96: 1.651-1.656.
- REID, A.H., FANNING, T., JANCZEWSKI, G., TAUBENBERGER, J.K. (2000): "Characterization of the 1918 «Spanish» influenza virus neuraminidase gene", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97: 6.785-6.790.
- SCHÄFER, W. (1955): "Vergleichende sero-immunologische Untersuchungen über die viren der influenza und klassischen Geflügelpest", *Z Naturforsch B*, 10: 81-91.
- SHORTRIDGE, K.F., ZHOU, N.N., GUAN, Y. *et al.* (1998): "Characterization of avian H5N1 influenza viruses from poultry in Hong Kong", *Virology*, 252 (2): 331-42.
- SMITH, W., ANDREWES, C.H., LAIDLAW, P.P. (1933): "A virus obtained from influenza patients", *Lancet.*, 2: 66-68.
- SONGSERM, T., AMONSIN, A., JAM-ON, R., SAE-HENG, N. *et al.* (2006): "Fatal avian influenza A H5N1 in a dog", *Emerg Infec Dis*, 12 (11): 1.744-1.747.

- STEGEMAN, A., BOUMA, A., ELBERS, A.R.W., DE JONG, M.C.M. *et al.* (2004): "Avian influenza A virus (H7N7) epidemic in The Netherlands in 2003: course of the epidemic and effectiveness of control measures", *J Infect Dis*, 190: 2.088-2.095.
- STURM-RAMÍREZ, K.M., ELLIS, T., BOUSFIELD, B., BISSETT, L., DYRTING, K., REHG, J.E., POON, L., GUAN, Y., PEIRIS, M., WEBSTER, R.G. (2004): "Reemerging H5N1 influenza viruses in Hong Kong in 2002 are highly pathogenic to ducks", *J Virol*, 78 (9): 4.892-4.901.
- SUBBARAO, K., KLIMOV, A., KATZ, J., REGNER, H. *et al.* (1998): "Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness", *Science*, 279: 393-396.
- SUZUKI, Y., NEI, M. (2002): "Origin and evolution of Influenza virus hemagglutinin genes", *Mol. Biol. Evol.* 19 (4): 501-509.
- TAUBENBERGER, J.K., REID, A.I.L., KRAFFT, A.E. *et al.* (1997): "Initial genetic characterization of the 1918 «Spanish» influenza virus", *Science*, 275: 1.793-1.796.
- TAUBENBERGER, J.K., MORENS, D.M. (2006): "1918 influenza: the mother of all pandemics", *Emerg Infect Dis*, 12: 15-22.
- VAN KOLFSCHOOTEN, F. (2003): "Dutch veterinarian becomes first victim of avian influenza", *Lancet*, 361: 1.444.
- VLADIMIRTCEVA, L., AGAFONOVA, E.I., SKUANSKAJA, N.V., *et al.* (1978): "Comparison of influenza viruses isolated from man and from whales", *Bull. WHO* 56: 923-930.
- WEBSTER, R.G., PEIRIS, M., CHEN, H., GUAN, Y. (2006): "H5N1 Outbreaks and Endemic Influenza", *Emerg Infect Dis*, 12: 3-8.
- WEBSTER, R.G. (1999): "1918 Spanish influenza: The secrets remain elusive", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 66: 1.164-1.166.
- WEBSTER, R.G., SHORTRIDGE K.F., KAWAOKA Y. (1997): "Influenza: interspecies transmission and emergence of new pandemics", *FEMS Immun Med Microbiol*, 18: 275-279.
- WUETHRICH, B. (2003): "An avian flu jumps to people", *Science*, 299: 1504.
- YOUNG, J.F., PALESE, P. (1979): "Evolution of human influenza A viruses in nature: recombination contributes to genetic variation of H1N1 strain", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 76: 6.547-6.551.
- YAMANE, N., ARIKAWA, J., ODAGIRI, T., SUKENO, N., ISHIDA, N. (1978). "Isolation of three different influenza A viruses from an individual after probable double infection with H3N2 and H1N1 viruses", *Jpn J Med Sci Biol*, 31: 431-434.

3. LA INFLUENZA EN LOS ANIMALES

3.1 Influenza Aviar

Definición

La influenza aviar es la infección o la enfermedad causada por cualquier tipo de virus influenza A en las aves. Recientemente han aparecido publicaciones en español que hablan de influenza “aviaria”, pero entre los veterinarios especialistas nunca se ha empleado esta denominación y la propia OIE habla de influenza “aviar”.

En las aves domésticas, la infección con virus influenza tipo A puede ser subclínica u originar diferentes síndromes que dependen de las características biológicas y patogénicas de la cepa de virus, la especie de ave, el sexo, la edad, el estado inmunitario, las condiciones estresantes y la presencia de infecciones concurrentes.

Estos síndromes abarcan desde cuadros clínicos respiratorios leves del tracto respiratorio superior a descensos en la producción de huevos. Cuando las aves se infectan por las cepas denominadas de alta patogenicidad hay un cuadro agudo generalizado con una mortalidad muy elevada. En consecuencia, puede haber variaciones muy amplias tanto en la morbilidad como en la mortalidad.

La forma de la influenza aviar causada por virus de alta patogenicidad se conocía también clásicamente como “Peste Aviar” o “Fowl Plague” porque cursa siempre con una gran mortalidad, aunque esta denominación está desaconsejada.

En las aves silvestres, especialmente en las acuáticas, la infección por virus influenza tiene una prevalencia mucho mayor que en las domésticas y son más frecuentes las infecciones subclínicas, pero cuando actúan cepas de alta patogenicidad la mortalidad puede ser también elevada, como sucede actualmente con la cepa H5N1.

Historia

El proceso fue descrito como una enfermedad infecciosa de las aves por Perroncito en un brote que afectaba a pollos en 1878 en Italia, aunque hasta 1955 Schäfer no caracterizó al agente etiológico como un virus influenza A (ver capítulo de Historia).

La infección, y la enfermedad, se han descrito en numerosas especies de aves domésticas (como la gallina, el pavo, la perdiz, la codorniz, el faisán, la gallina de Guinea etc.), en aves domésticas acuáticas (como patos y ocas), en aves de jaula (como periquitos, loros y cacatúas), en aves de presa, (como halcones y águilas) y en diversos tipos de aves silvestres, principalmente las más relacionadas con medios acuáticos (gaviotas, frailecillo, arao, garzas, etc.).

Se considera que son receptivas a la infección todas las especies de aves, aunque algunas especies domésticas, como gallinas, pavos, faisanes, codornices y gallinas de Guinea son especialmente vulnerables a la enfermedad.

Tras la determinación exacta del agente etiológico, se comprobó que los virus influenza A podían aislarse de una amplia variedad de aves domésticas y silvestres y se describieron focos causados por cepas de alta patogenicidad no con demasiada frecuencia pero con una amplia distribución geográfica.

La gravedad de la enfermedad causada por las cepas de alta virulencia hizo que la influenza aviar causada por estas cepas fuera incluida en la antigua Lista A de la OIE, que comprendía *“ Enfermedades transmisibles que tienen gran poder de difusión y especial gravedad y que pueden extenderse más allá de las fronteras nacionales, que tienen consecuencias socioeconómicas o sanitarias graves y cuya incidencia en el comercio internacional de animales y productos de origen animal es muy importante”* . Por tanto era una enfermedad sometida a erradicación en todo el mundo. La clasificación de la OIE ha cambiado desde el año 2005, pero la *“ Influenza aviar altamente patógena”* sigue estando entre las de declaración obligatoria. Los focos que aparezcan deben ser erradicados mediante sacrificio de todas las aves, eliminación de las canales y todos los productos animales, limpieza y desinfección y se debe esperar al menos 21 días antes de la repoblación de las granjas afectadas.

En la página web de la OIE (http://www.oie.int/esp/es_index.htm) se puede consultar una amplia información sobre la influenza aviar, especialmente de la actual epidemia por virus H5N1. En las *“ Informaciones Sanitarias Semanales”* se describen todos los focos causados por ésta u otras cepas de alta patogenicidad declarados en cualquier país del mundo.

Otras páginas web de interés son la de la Organización Mundial de la Salud (http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/), la de la Unión Europea (http://ec.europa.eu/food/animal/diseases/controlmeasures/avian/index_en.htm), la de los *“ Center for Disease Prevention and Control”* de Estados Unidos (<http://www.cdc.gov/flu/avian/>) así como una página específica (<http://avianflu.com>). Estas páginas contienen datos y mapas actualizados de la situación mundial así como enlaces a otras páginas relacionadas en las que se puede consultar toda la amplísima información disponible en tiempo real.

Hay una monografía disponible, amplia y muy actualizada que trata especialmente de la enfermedad en las aves y en el hombre , Influenza Report 2006 en la página <http://www.influenzareport.com/>.

Etiología

Los virus influenza aviaries, como los que infectan a otras especies, pertenecen a la familia Orthomyxoviridae y tienen las características generales de los virus influenza descritos en otro capítulo.

CLASIFICACIÓN DE LAS CEPAS

Todos los virus influenza aislados de aves son del tipo A y en ellos se han descrito los 16 tipos de hemaglutinina y los 9 tipos de neuraminidasa conocidos hasta el momento. Las codificaciones de las distintas hemaglutininas de los virus influenza tienen unas diferencias en la secuencia de nucleótidos de hasta un 30%.

En el capítulo 2.7.12 "Avian Influenza" del "Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2004" actualizado en mayo de 2005 (http://www.oie.int/esp/normes/mmanual/A_00037.htm) se indica que el método recomendado para la subtipificación definitiva de los virus influenza por la OMS implica el uso de anti-sueros altamente específicos contra los diferentes tipos de HA y de NA preparados en animales que den un mínimo de reacciones inespecíficas, como la cabra.

El uso de anticuerpos monoclonales permite una diferenciación mayor entre los virus que tienen la misma HA o NA.

Actualmente se realiza la secuenciación del genoma, que es la técnica de epidemiología molecular con mayor capacidad de resolución para diferenciar entre cepas muy similares.

RESISTENCIA A LAS CONDICIONES AMBIENTALES

Los virus influenza aviaries tienen envoltura, pero son relativamente resistentes a las condiciones ambientales. Son inactivados con facilidad por los desinfectantes habituales de uso ganadero así como a pH menor de 3 y resisten poco la sequedad. La mayor parte de las cepas se inactivan a 56°C en 30 minutos, pero algunas son más resistentes a la temperatura.

En condiciones de campo, los virus son eliminados en las secreciones respiratorias y en las heces de las aves infectadas, lo que les protege de las condiciones ambientales. En el estiércol o el purín de las granjas avícolas, el virus mantiene la infectividad durante más tiempo en invierno. El purín puede ser infeccioso hasta 30-35 días cuando la temperatura es de 4°C mientras que a 20°C es infeccioso durante 7 días.

El virus suspendido en el agua de las lagunas, lagos etc. contaminados por aves acuáticas también mantienen su infectividad durante mucho tiempo, especialmente a baja temperatura o en cuando el agua se congela en invierno.

PATOGENICIDAD DE LOS VIRUS INFLUENZA AVIARES

Independientemente de la clasificación antigénica, en las cepas de virus influenza aviar es importante la patogenicidad. En 1981, el primer "Internacional Symposium on Avian Influenza", se decidió abandonar el término "peste aviar" o "Fowl plague" y no emplearlo más que para fines históricos. Se definieron como cepas de alta virulencia las que cumplen al menos uno de los requisitos siguientes:

- Cualquier virus influenza que sea letal para más de 6 pollos de un grupo de 8 con una edad de 4-6 semanas inoculándolos por vía intravenosa con 0,2 ml de una dilución 1:10 de fluido alantoideo libre de bacterias.
- Cualquier virus de los subtipos H5 o H7 que no cumpla el criterio anterior, pero que tenga una secuencia de aminoácidos en el punto de escisión de la hemaglutinina compatible con otros virus influenza altamente patógenos.
- Cualquier virus influenza que no sea de los subtipos H5 ni H7 que mate de uno a cinco pollos de los ocho pollos inoculados y que crezca en cultivo celular en ausencia de tripsina.

En 1992 la OIE adoptó unos criterios para clasificar un virus influenza aviar como de alta patogenicidad basados en su patogenicidad en pollos, en su crecimiento en cultivo celular y en la secuencia de aminoácidos de la HA y el mismo año, la UE adoptó un criterio similar.

La OIE ha modificado ligeramente estos criterios y actualmente se clasifican como virus influenza aviar de alta patogenicidad los que cumplen al menos uno de los requisitos siguientes:

- Ser letal para 6, 7 ó 8 pollos de un grupo de 8 pollos de 4 a 8 semanas de edad en 10 días tras la inoculación intravenosa de 0,2 ml de una dilución 1/10 de fluido alantoideo contagioso libre de bacterias (durante los 10 días, los pollos que estén demasiado enfermos para comer o beber deben ser sacrificados humanitariamente).
- Tener un índice de patogenicidad intravenosa (IVPI) mayor que 1,2 obtenido mediante el protocolo siguiente:
- Se diluye fluido alantoideo fresco infeccioso con un título hemaglutinante mayor de 1/16 en solución salina isotónica estéril.
- Se inyecta 0,1 ml de la dilución del virus por vía intravenosa en 10 pollos de 6 semanas de edad libres de patógenos específicos o en pollos receptivos.

- Los pollos se examinan cada 24 horas durante 10 días y cada pollo se puntúa con 0 si no tiene signos clínicos, 1 si tiene una enfermedad leve y 2 si tiene una enfermedad grave (se considera que un pollo está enfermo si tiene alguno de los signos siguientes: signos respiratorios, depresión, diarrea, cianosis de la piel, la cresta o las barbillas, edema facial o de la cabeza o signos nerviosos. Los pollos muertos se califican con 3 durante todos los días de observación que restan tras la muerte)
- El índice de patogenicidad intravenosa es la media de puntos por cada pollo y por cada día de observación durante los 10 días. Un índice de 3 significa que todos los pollos han muerto en 24 horas y un índice de 0,00 indica que no ha habido signos clínicos durante el período de observación de 10 días.

Por otra parte, debe determinarse la secuencia de aminoácidos del péptido de conexión de la HA de todas las cepas H5 y H7 de baja patogenicidad en pollos. Si esta secuencia es similar a la de otras cepas de alta patogenicidad, la cepa que está en prueba debe considerarse también como de alta patogenicidad.

La patogenicidad de los virus influenza aviarios es muy variable y no puede predecirse basándose solamente en la especie hospedadora de origen o en el subtipo de HA del virus. Esta patogenicidad se debe a la interacción de factores de la cepa de virus y factores del hospedador.

Entre los factores de la cepa de virus está, en primer lugar, su capacidad para unirse a receptores presentes en las células del hospedador. Un virus influenza no puede infectar a una especie que no tenga células con los receptores apropiados y, por ello, muchas especies de animales son completamente resistentes a la influenza o resistentes a la infección con determinadas cepas de influenza.

Además el virus debe poder replicar en el hospedador y ser eliminado por éste, para lo cual ha de ser capaz de evitar la respuesta inmunitaria del hospedador bien mediante cambios antigénicos dirigidos por la presión selectiva de la respuesta inmunitaria o mediante combinación con otras cepas, alterando los mecanismos de defensa del animal infectado o resistiendo sus efectos.

El hospedador para ser infectado ha de disponer de los receptores apropiados en sus células y también de los enzimas necesarios para la penetración y replicación del virus influenza. Influyen además su inmunocompetencia, siendo más fácil la infección en los animales que tienen alteraciones de su sistema inmunitario.

Es importante también la presencia o ausencia de una inmunidad específica en el hospedador contra los epítomos de la cepa infectante y, también influye en la mayor o menor gravedad de la influenza el que el sistema inmunitario del hospedador sea

o no capaz de controlar eficazmente la replicación del virus sin que su respuesta inflamatoria cause excesivos daños colaterales.

En la influenza aviar una cepa patógena para una especie de ave no lo es necesariamente o no lo es en el mismo grado para otra especie de ave diferente. Además de los factores anteriores, el tropismo tisular de una cepa concreta es uno de los responsables de la patogenicidad. Las cepas que replican solamente en el aparato respiratorio o en el intestino son menos patógenas que las que tienen una replicación sistémica y alcanzan además otros órganos.

Las cepas de subtipos H5 y H7 son las que con más frecuencia tienen alta virulencia, pero se han aislado muchas cepas de estos subtipos que no son patógenas.

REPLICACIÓN

La unión del virus influenza a las células hospedadoras se realiza mediante la HA vírica y depende del reconocimiento de diferentes tipos de ácido siálico (ácido N-acetil o N-glicolilneuramínico), del tipo de enlace glicosídico a la penúltima galactosa (α 2-3 o α 2-6) y de la composición de otros fragmentos internos de sialiloligosacáridos presentes en la superficie celular.

Según la especie de hospedador y el tipo de tejido se expresan diferentes variedades de sialooligosacáridos que condicionan la receptividad de éste al virus. Los virus influenza aviares generalmente tienen la mayor afinidad por ácido siálico con enlaces α 2-3, que son los receptores dominantes en los tejidos epiteliales de origen endodérmico, como el intestino o el pulmón, en las aves receptivas.

Por el contrario, los virus influenza adaptados al hombre se unen con mayor afinidad a ácido siálico con enlaces α 2-6, que son los predominantes en las células epiteliales no ciliadas de las vías respiratorias humanas aunque recientemente se ha descrito que hay una población de células epiteliales ciliadas en la tráquea humana que tienen una pequeña densidad de receptores similares a los aviares. También se ha descrito que las células de pollo tienen receptores víricos similares a los humanos en una concentración escasa. Esto podría explicar porqué el hombre no es totalmente resistente a la infección con algunas de las cepas aviares de los virus influenza.

Los cerdos, y también las codornices, poseen ambos tipos de receptores lo que hace que potencialmente puedan ser los organismos en los que se podrían mezclar y recombinar cepas aviares y humanas que infectaran a uno de estos animales simultáneamente y originar así nuevas cepas recombinantes.

Tras la unión del virus al receptor adecuado, es introducido en la célula receptora mediante un endosoma. El virus elude la degradación en el endosoma fundiendo

su membrana con la membrana endolisosómica mediante un mecanismo en el que actúan las proteínas M1 y M2 que provoca que se exponga un dominio fusogénico muy lipofílico de cada monómero de la HA que se inserta en la membrana endolisosómica iniciando la fusión de esta con la membrana vírica.

La ribonucleoproteína, en la que se encuentran los ocho segmentos de ARN vírico envueltos en una capa protectora de proteína de la nucleocápsida (N) se libera al citoplasma y el ARN es transportado al núcleo para la transcripción a ARNm vírico y la subsiguiente replicación del ARN vírico en un proceso mediado por factores de la célula hospedadora y del virus en el que intervienen las tres proteínas víricas: PB1, PB2 y PA que forman la polimerasa dependiente de ARN.

Una vez sintetizadas las proteínas de las partículas progenie y ensambladas las nucleocápsidas que contienen el nuevo ARN genómico, las partículas víricas sintetizadas hacen gemación a través de la membrana celular en la que se han insertado previamente glicoproteínas víricas.

En las células totalmente receptoras y en las condiciones adecuadas, la replicación vírica es un proceso eficaz y muy rápido, ya que sucede en menos de 10 horas.

VARIACIÓN ANTIGÉNICA

La actividad de la polimerasa vírica tiene una propensión al de error elevada, por lo que se produce una tasa de mutaciones muy alta, que alcanza casi un cambio de nucleótido por genoma y por replicación.

Los virus mutantes que se originan pueden tener llegar a ser los predominantes en la población cuando las mutaciones proporcionan ventajas selectivas, como una mayor resistencia que el virus progenie a los anticuerpos neutralizantes o una mejor unión a los receptores celulares de esa especie hospedadora.

Normalmente la respuesta inmunitaria del hospedador selecciona gradualmente los cambios que se producen en el virus como consecuencia de las mutaciones que afectan a los determinantes antigénicos de la HA o de la NA y que le dan una ventaja al virus mutante frente a esta respuesta.

Este cambio gradual en la población vírica se denomina deriva antigénica (“antigenic drift”) y es uno de los sistemas de adaptación de los virus influenza a la presión del sistema inmune de los hospedadores.

Cuando las células de un hospedador receptivo son infectadas por dos subtipos de virus influenza, puede haber cambios más profundos denominados saltos antigénicos (“antigenic shift”) que provocan un cambio total del subtipo de HA o de NA en un único ciclo de replicación vírica. Al replicar en la célula hospedadora dos virus de subtipo diferente, los ocho segmentos de los genomas de cada uno de estos

virus parentales se distribuyen independientemente del subtipo de origen de cada segmento y pueden originarse virus progenie portadores de más o menos segmentos de cada uno de los virus originales y generarse un virus nuevos recombinantes de los dos virus originales.

CULTIVO

El cultivo de los virus influenza aviaries es relativamente sencillo y se emplean para la replicación tanto el embrión de pollo como distintos tipos de líneas celulares. El trabajo con virus influenza aviaries de alta patogenicidad debe realizarse en laboratorios con un nivel de bioseguridad 3 o superior.

El sistema más antiguo de replicación es el cultivo en embrión de pollo. Se emplean embriones de 9 a 11 días que se inoculan en la cavidad alantoidea con 0,1-0,2 ml de la suspensión de virus o con la muestra tratada en el caso de diagnóstico de campo. Puede hacerse la inoculación también en la cavidad amniótica. A las 72 horas de la inoculación puede recogerse el fluido alantoideo y comprobar la presencia de virus en el mismo mediante hemaglutinación con eritrocitos de pollo.

Hay desarrollados desde hace años sistemas de cultivo celular para los virus influenza aviaries, aunque estos virus solo replican en algunos tipos de líneas celulares. Al principio se emplearon cultivos primarios de fibroblastos de embrión de pollo actualmente se emplean sobre todo las líneas celulares de riñón de perro MDCK o de riñón de mono rhesus LLC-MK2.

ORIGEN Y EVOLUCIÓN DEL VIRUS H5N1

En el desarrollo de las enfermedades infecciosas animales, la historia demuestra que la evolución conjunta de un agente infeccioso capaz de infectar a un hospedador hace que, cuando la población del hospedador es suficientemente amplia, al cabo del tiempo, se establezca un equilibrio evolutivamente estable entre ambos.

Desde un punto de vista evolutivo, cualquier agente infeccioso utiliza a su o sus hospedadores para mantenerse en la naturaleza y para transmitir sus genes a la descendencia. La enfermedad que causa el agente infeccioso en el hospedador puede ayudarle a transmitirse mejor, por ejemplo originándole una diarrea cuando el agente se transmite por las heces. No obstante originar una enfermedad no es el "objetivo evolutivo" del agente y menos aún lo es originar la muerte del hospedador ya que disminuye o anula sus posibilidades de mantenerse y de transmitirse, especialmente en el caso de los virus.

Los virus influenza se mantienen en las aves acuáticas en un estado de equilibrio evolutivo con ellas y normalmente solo experimentan cambios mínimos, a pesar de

tener un genoma de ARN segmentado de polaridad negativa y de no disponer de mecanismos de control de errores durante la replicación y ser, por tanto, virus muy propensos a sufrir variaciones. Este equilibrio habitual indica que la relación entre ambos es muy antigua y que la convivencia de los virus influenza con las aves acuáticas está evolutivamente muy avanzada.

De esta forma, los virus influenza aviaries coexisten normalmente con sus hospedadores naturales en un estado de tolerancia mutua que permite al ave mantenerse viva sin signos clínicos o con un cuadro clínico leve y al virus replicarse en ella y transmitirse a otras. Este equilibrio benigno y favorable para ambos es lo que puede haber cambiado en el caso del virus actual H5N1.

Hasta 1997 no se conocían casos de influenza humana causados por virus H5. El precursor del virus que ha infectado al hombre se detectó por primera vez en 1996 en ocas en Guandong (suroeste de China). Este virus de las ocas se difundió ampliamente en los mercados de aves de Hong Kong infectando a 18 personas de las que 6 fallecieron. Previamente el virus tras había adquirido segmentos del genoma de virus influenza de subtipo H9N2 que se encontraron después en codornices y un segmento del gen de la neuraminidasa de un virus de cercetas de subtipo H6N1. En este brote, el virus se erradicó tras sacrificar a todas las aves domésticas de Hong Kong y su genotipo no ha vuelto a ser detectado.

En las aves acuáticas el virus continuó evolucionando y fueron apareciendo diferentes recombinantes en patos y ocas que tenían la misma H5 pero diferentes genes internos hasta que en 2002 un único genotipo H5N1 causó la muerte de un porcentaje muy alto de las aves acuáticas domésticas y silvestres en Hong Kong y además originó dos infecciones humanas en febrero de ese mismo año con una muerte. Este genotipo fue el precursor del denominado genotipo Z que se ha hecho dominante y que es el que se ha extendido por buena parte del sur de Asia y a parte de Europa y de África aunque en Japón y en Corea se ha aislado un genotipo diferente (genotipo V) del de otros países.

Los virus H5N1 actuales han surgido probablemente como consecuencia de recombinaciones entre los muy diversos genotipos que se detectaron en los mercados de aves y en granjas avícolas en Hong Kong entre los años 2001 y 2002. En estas recombinaciones, los virus adquirieron probablemente genes de virus de las aves acuáticas del sudeste de China y, con ellos, la capacidad de causar una enfermedad neurotrópica con alta mortalidad en las aves acuáticas, de infectar a felinos y de transmitirse entre ellos causando muertes y de infectar al hombre con una letalidad elevada entre las personas infectadas.

Estos cambios han surgido de mutaciones en gen PB2 de la ARN polimerasa, de inserciones en el gen de la HA y de deleciones en los genes de la NA, en el de la nucleoproteína y en genes no estructurales.

Las mutaciones en gen PB2 de la ARN polimerasa se ha demostrado que permiten una mejor replicación sistémica y dan mayor patogenicidad en ratón. Las inserciones en el gen de la HA modifican el punto de escisión polibásico y son ventajosas para una mejor diseminación y replicación sistémica. Las deleciones en los genes de la NA han permitido al virus una mejor adaptación a la replicación en pollos y en pavos y las producidas en el gen de la nucleoproteína permiten una mejor actividad de la polimerasa que es ventajosa para los procesos iniciales de adaptación a otras especies. Por último, las deleciones en el gen no estructural NS1 facilitan la evasión de la respuesta inmune específica y reducen la eliminación del virus por el hospedador.

Por tanto, los virus H5N1 evolucionaron originalmente mediante recombinaciones y más recientemente mediante mutaciones y deleciones. El genotipo Z se ha hecho dominante, pero hay virus filogenéticamente diferenciables que cocirculan con él en Asia.

La mayoría de las cepas aviares de virus H5N1 son de alta patogenicidad para las gallináceas pero tienen una patogenicidad variable para otras familias de aves. Algunas de estas cepas son también de alta patogenicidad para los patos domésticos mientras que otras son apatógenas para los patos. En las infecciones experimentales en hurones, algunas cepas son altamente patógenas y neurotrópicas mientras que la mayoría de las cepas aviares replican y causan infecciones respiratorias sin ser de alta patogenicidad, al contrario que las cepas humanas que son todas de alta patogenicidad.

Epidemiología

HOSPEDADORES

En todo el mundo, los hospedadores y reservorios naturales de los virus influenza A son las aves acuáticas y especialmente las del orden *Anseriformes* y de la familia *Anatidae* entre las que hay numerosas especies de lo que familiarmente se conoce como patos, gansos, ocas y cisnes y las del orden *Charadriiformes* (gaviotas y aves de ribera). En las aves acuáticas se han aislado virus con los 16 subtipos de HA y los 9 subtipos de NA descritos hasta el momento.

También se han aislado virus influenza de otros tipos de aves domésticas y silvestres, como gallinas, pavos, perdices, codornices, faisanes, gallinas de Guinea, ocas y patos domésticos, estorninos y otras diversas especies de passeriformes y de psitácidas (loros, periquitos, etc.) y aves marinas. Entre las aves domésticas, los pavos son la especie que ha estado implicada históricamente con mayor frecuencia en brotes de influenza.

El virus actual H5N1 también se ha aislado de dos ejemplares de águila azor montañesa (*Spizaetus nipalensis*) que llegaron de contrabando al aeropuerto de Bruselas así como en periquitos, flamencos y somormujos entre otras especies de aves.

Además de aislarse en las aves, se han aislado virus antigénica y genéticamente muy relacionados con los virus influenza aviare en brotes que afectaron a focas comunes (*Phoca vitulina*) en Estados Unidos causando un cuadro de neumonía con una morbilidad y una mortalidad elevadas, de ballenas de distintas especies y también se han aislado de brotes en visones. El virus H5N1 actual ha sido aislado de distintas especies de mamíferos entre ellos primates.

TRANSMISIÓN

Si bien en los mamíferos la influenza tiene una transmisión respiratoria, los virus influenza se transmiten entre las aves principalmente por vía fecal-oral aunque también hay transmisión respiratoria. Pueden transmitirse también a las aves rapaces por consumo de aves infectadas.

En las aves acuáticas reservorios, los virus influenza replican principalmente en las células epiteliales del tracto intestinal y se eliminan en las heces en grandes concentraciones, que llegan a alcanzar las 10^8 DI₅₀EP (dosis infectante 50% embrión de pollo) por gramo de heces aunque normalmente no son tan elevadas. No obstante, hay también eliminación respiratoria y conjuntival.

La transmisión puede ser directa, por contacto de aves receptivas con aves infectadas o indirecta. El material contaminado con las heces de las aves infectadas o las personas o animales que transporten de manera pasiva estas heces son la forma principal de transmisión indirecta. La ropa, calzado, jaulas, vehículos y todo el material relacionado con la producción y comercialización de las aves es una fuente potencial de infección.

No hay evidencias de transmisión vertical del virus entre las aves. No obstante, los huevos puestos por un ave infectada pueden estar infectados porque la cáscara se contamina con las heces durante la puesta como se ha demostrado en algunos brotes de influenza en gallinas.

La transmisión se ve también favorecida porque los virus influenza pueden mantener su capacidad infectante en diversas condiciones ambientales. A 17°C los virus suspendidos en el agua mantienen su infectividad durante más de 100 días y por debajo de -50°C puede mantenerla indefinidamente. En las regiones paleárticas, el virus mantiene la infectividad en el agua congelada de los lagos durante todo el invierno en ausencia de las aves acuáticas migratorias hospedadoras e incluso se ha propuesto como hipótesis que los virus influenza se pueden mantener infectantes en el hielo

ambiental de los lagos, charcas, etc. durante períodos de tiempo muy prolongados y que así pueden recircular virus y genotipos antiguos.

En consecuencia, los virus influenza eliminados con las heces de aves infectadas se encuentran habitualmente en elevadas cantidades el agua de los espacios húmedos donde se reúnen y crían las aves hospedadoras. Las aves receptivas se infectan por contacto directo con aves eliminadoras de virus o con sus excreciones o indirectamente al vivir en un ambiente contaminado con virus. El virus se transmite así con facilidad, principalmente a los pollos que nacen cada año cuya receptividad es especialmente alta.

Las grandes concentraciones que habitualmente forman las aves acuáticas favorecen la transmisión. En Norteamérica se ha comprobado que hasta el 60% de aves jóvenes están infectadas antes de empezar la migración desde los lugares de cría a los de invernada. Por otra parte, las costumbres migratorias de la mayor parte de las aves acuáticas facilitan la diseminación del virus de unas áreas a otras y también su transmisión a otras especies.

Si bien las aves acuáticas son los hospedadores naturales y los reservorios de los virus influenza A, son receptivas todas las especies de aves y son especialmente sensibles algunas especies de aves domésticas entre las que destacan las gallinas y los pavos.

Cuando los virus que infectan a las aves acuáticas silvestres se transmiten a aves domésticas receptivas normalmente originan una infección subclínica o un cuadro clínico leve. Los virus de este fenotipo se denominan virus influenza de baja virulencia y, en las gallinas ponedoras solo causan una disminución leve y transitoria de la puesta y en los pollos de carne una disminución de la ganancia de peso.

Sin embargo algunas cepas de los subtipos H5 y H7 tienen la capacidad de mutar para originar cepas de virus influenza de alta virulencia tras la transmisión y la adaptación a otras especies de aves hospedadoras.

El surgimiento de cepas de alta patogenicidad de los subtipos H5 y H7 o de otros nunca se ha observado en aves silvestres. No obstante estas cepas pueden originarse como consecuencia de la interferencia humana en un sistema natural equilibrado. La infección de aves domésticas con cepas de estos subtipos es el hecho original que puede dar lugar a la aparición de biotipos especialmente patógenos de alta virulencia. El riesgo de transmisión de cepas de los subtipos H5 y H7 a aves domésticas es mayor cuando estas se crían al aire libre, en grandes concentraciones, en condiciones que favorecen el contacto con aves acuáticas silvestres y especialmente cuando comparten el agua y el alimento. Estas condiciones son frecuentes en numerosas zonas de Asia y especialmente en China.

Cuando una cepa de alta virulencia infecta a aves domésticas, puede ser necesaria una fase de adaptación del virus a éstas antes de que se elimine en la cantidad

necesaria para asegurar la transmisión horizontal entre unas aves y otras en la misma granja o grupo y también de las granjas infectadas a las sanas.

Una vez que aparece una cepa de virus influenza de alta virulencia, puede transmitirse desde las aves domésticas a las aves acuáticas silvestres. La vulnerabilidad de estas aves acuáticas a la enfermedad que pueden causar estas cepas de alta virulencia varía considerablemente en función de la especie de ave, la edad y la cepa de virus.

La transmisión entre aves de las cepas tanto de baja como de alta virulencia se ve favorecida por los mercados de aves vivas. Estos mercados también son habituales en Asia y en ellos se mantiene una gran densidad de aves de diferentes especies, principalmente pollos y patos, que llegan de muy diversas procedencias, en muchas ocasiones tras un transporte con unas condiciones higiénicas muy deficientes. El transporte inadecuado y la superpoblación son factores inmunodepresores que aumentan la receptividad de las aves a la infección.

La transmisión de las cepas de alta virulencia entre granjas de aves domésticas puede controlarse mediante las medidas de bioseguridad habituales. El aislamiento previene la transmisión mecánica entre granjas por fomites contaminados como camiones, calzado, ropa, etc. El papel de otros animales como ratas, ratones o moscas que no se infectan, pero podrían actuar como vectores mecánicos del virus no se conoce con exactitud, pero no se considera epidemiológicamente significativo.

En la epizootia de influenza de alta virulencia que afectó a Italia en 1999-2000, los medios de transmisión fueron la proximidad a granjas infectadas en un radio de 1 Km (26,2%), los camiones de transporte de pienso, cama o canales (21,3%), otros contactos indirectos por intercambio de personal, maquinaria o utensilios entre granjas (9,4%), los contactos durante el transporte de aves a matadero (8,5%) y el movimiento de aves infectadas (1%).

Aunque en la epizootia italiana no se dio importancia a la transmisión aerógena, si se consideró ésta en la epizootia que hubo en Holanda en 2003 y en Canadá en 2004.

Históricamente, la difusión de cepas de alta virulencia desde aves domésticas a silvestres ha sido esporádica y ha tenido una distribución geográfica muy localizada, con la excepción de una extinción en charranes comunes o golondrinas de mar (*Sterna hirundo*) en Sudáfrica en 1961, por lo que se consideraba que las aves silvestres no tenían un papel epidemiológicamente significativo en la difusión de estas cepas

La cepa de alta virulencia H5N1 que ha emergido en Asia no ha seguido el patrón normal ya que afectó a miles de aves acuáticas silvestres en la reserva natural del lago Quinghai en el noroeste de China distribuyéndose después hacia el oeste hasta alcanzar Europa y África.

En el seguimiento del brote actual, se han encontrado en Asia desde finales del año 2003 algunas cepas de virus H5N1 que tenían alta virulencia para pollos pero no para patos. Mediante infecciones experimentales, análisis genético y estudio de la formación de placas en cultivo, se comprobó que estos aislados eran una mezcla heterogénea. Los patos supervivientes a la infección, eliminaban a partir del día 17 una población de virus que había perdido su patogenicidad potencial para patos. Cuando se monitorizaba la potencial presencia de cepas de alta virulencia en el campo utilizando como indicador los signos clínicos, se comprobó que los patos podían ser el caballo de Troya para este virus.

TRANSMISIÓN DE VIRUS INFLUENZA AVIARES A MAMÍFEROS

Para que exista una transmisión eficaz de un virus influenza desde una especie hospedadora a otra, es necesaria la adaptación de las unidades de unión de la HA a los receptores celulares ya que estos receptores son una de las barreras de especie que dificultan la transmisión inmediata de virus aviares a los mamíferos.

Los virus influenza aviares se han transmitido en diversas ocasiones a diferentes especies de mamíferos, entre las cuales la que tiene mayor receptividad es el cerdo. Tras la transmisión a otras especies y la adaptación a ellas, pueden originarse nuevos linajes epidémicos de virus.

En el cerdo ya se describió la enfermedad en Estados Unidos coincidiendo con la pandemia humana de 1918 que estaba causada por el mismo subtipo de virus H1N1. Ésta ha sido la única cepa endémica en el cerdo en Norteamérica durante 80 años hasta que en 1998 emergió un virus H3N2 que es un recombinante triple que contiene genes de cepas porcinas, humanas y aviares. A comienzos de 1999, el virus porcino H1N1 clásico se recombinó con el nuevo H3N2 para crear así un nuevo virus recombinante H1N2.

Poco más tarde, a finales del año 2002 hubo una nueva recombinación cuando los genes de la HA y de la NA del virus porcino H3N2 fueron reemplazados por los genes clásicos H1 y N1, creándose así un nuevo virus recombinante H1N1 con algunos genes internos aviares, los de la PA y los de la PB2.

En las poblaciones porcinas europeas, la prevalencia de la infección por virus H1N1 similares a los aviares es elevada. En 1992 se aisló un recombinante de virus humanos y aviares de subtipo H1N2 en el Reino Unido cuya distribución y prevalencia están en aumento. En el cerdo se han aislado además esporádicamente otros subtipos que probablemente tienen origen aviar (H1N7, H4N6) y un virus de subtipo H9N2 de origen aviar tiene una prevalencia moderada en cerdos en el este de China.

En el año 2004 se analizaron 3.000 muestras de suero de cerdos que se criaban sueltos en Vietnam para comprobar su potencial exposición al virus H5N1 y los análisis

confirmaron que solo el 0,25% de los sueros tenían anticuerpos. Mediante infecciones experimentales, se ha comprobado que los virus de alta virulencia H5N1 aislados en Asia de aves y de seres humanos pueden infectar a cerdos. El título máximo de eliminación en las secreciones nasales de los cerdos infectados se alcanza a los 2 días y se puede reaislar el virus del tracto respiratorio superior de estos cerdos durante 6 días. No obstante, ninguno de los cerdos infectados transmitió la infección a cerdos centinela con los que se mantenían en contacto. Los únicos signos clínicos que se observaron fueron fiebre y una tos moderada durante los 4 días primeros días tras la infección experimental.

En consecuencia, los datos disponibles indican que los cerdos son receptivos a los virus H5N1 aviáres de alta patogenicidad que circulan en Asia pero la incidencia de infecciones naturales es muy baja y ninguna de las cepas aviáres y humanas de virus H5N1 probadas se transmite con facilidad entre cerdos en condiciones experimentales. Según estos datos, hasta el momento actual, los cerdos no tienen un papel epidemiológico significativo en la transmisión de las cepas de virus H5N1 de alta virulencia.

Además del cerdo, en Asia conviven con las aves infectadas otros mamíferos que a menudo se encuentran también en los mismos mercados de animales vivos. A pesar de ello, nunca se han detectado infecciones por virus influenza aviáres en conejos, ratas y otros mamíferos presentes en mercados de aves vivas en Hong Kong en los que el 20% de los pollos eran positivos al virus asiático H5N1.

Por lo que se refiere a los felinos, en las décadas de 1970 y 1980 se hicieron hecho infecciones experimentales en gatos domésticos con virus influenza humano H3N2, con virus H7N3 procedente de pavos y con virus H7N7 aislado de una foca (*Phoca vitulina*) originando solo una eliminación transitoria de virus y una fiebre leve.

Por otro lado, se habían descrito casos esporádicos de infecciones mortales en gatos durante los brotes de influenza H5N1 en Asia de los años 2003 y 2004 y se confirmó experimentalmente la receptividad de los gatos a este virus, desconocida hasta entonces, así como la transmisión horizontal entre ellos. Se han descrito también casos de influenza por virus H5N1 en gatos domésticos europeos.

Durante el brote de influenza por H5N1 en Tailandia en diciembre de 2003, dos tigres y dos leopardos alojados en un zoo, y que habían comido pollos procedentes de un matadero cercano, manifestaron signos clínicos como fiebre elevada y alteraciones respiratorias y posteriormente murieron. En el mismo momento, en la zona había una elevada mortalidad de pollos con cuadros respiratorios y nerviosos que más tarde se determinó que estaba causada por virus influenza H5N1. Este virus se aisló también de los felinos muertos.

En octubre de 2004, durante otro brote de influenza por H5N1 en Tailandia, el virus afectó a un zoo, que más bien podría denominarse granja, de tigres en el que

había 441 felinos de los que 147 murieron o tuvieron que ser sacrificados. En este caso, algunos de los tigres que enfermaron no habían consumido pollos crudos en los últimos 12 días antes de manifestar el cuadro clínico, por lo que se piensa que hubo transmisión horizontal del virus de unos tigres a otros.

El virus H5N1 también causó una enfermedad mortal en tres civetas nacidas en cautividad en un parque nacional en Vietnam sin que afectara a otros 20 animales de la misma especie alojados en jaulas próximas. En este caso, la fuente de infección no se conoce.

Recientemente se ha descrito en Tailandia un caso en un perro que había consumido patos infectados. El perro sufrió un cuadro clínico grave que acabó con la muerte y de él se aislaron virus similares a los que se habían aislado en aves, seres humanos y tigres en las mismas fechas en Tailandia.

Experimentalmente se ha comprobado que el virus H5N1 es patógeno para ratones, hurones, visones y primates.

TRANSMISIÓN DE LOS VIRUS INFLUENZA AVIARES AL HOMBRE

La enfermedad humana causada por la transmisión directa de virus influenza aviares al hombre es un hecho poco común. A pesar de ello, se ha descrito en numerosas ocasiones, la primera de ellas en 1959, antes de los casos actuales causados por el virus H5N1.

En Italia y en Asia se han descrito infecciones naturales asintomáticas por virus influenza aviares de baja patogenicidad de los subtipos H9, H7 y H5 en el hombre. Durante el foco de influenza aviar de alta virulencia que afectó a Holanda, Bélgica y Alemania en 2003 hubo 89 trabajadores del sector avícola que contrajeron una enfermedad leve, cuyo signo clínico principal era la conjuntivitis. Además se confirmó tanto por serología como virológicamente que varias personas se habían infectado por contacto y de ellas cuatro tuvieron también conjuntivitis y además un veterinario infectado falleció tras padecer un cuadro respiratorio.

La preocupación social principal ante la epizootia de influenza originada en Asia por virus H5N1 y lo que más ha llamado la atención en los medios de comunicación son los casos en los que el virus ha afectado al hombre.

Hasta el momento, se han descrito más de 256 casos de infecciones humanas con 151 muertes, una letalidad del 59%, algo completamente nuevo en la historia de la influenza.

No obstante, hay que considerar que la infección ha tenido una amplia difusión en aves en diversos países asiáticos, en los que la población humana es también muy elevada. Como ejemplo, en la Región Administrativa Especial de Hong Kong la densidad humana es de unas 6 300 personas por Km².

Hay que tener en cuenta también que las circunstancias socioeconómicas y la forma de vida en muchas zonas agrarias de estos países suponen una casi segura exposición de decenas de millones de personas a una contaminación vírica elevada. Algunas costumbres alimentarias, como el consumo de sopa hecha con sangre fresca de aves también tienen una amplia difusión en el sudoeste asiático. Considerando estos factores, el número de casos humanos es comparativamente muy bajo, aunque la mortalidad causada en el hombre por las cepas aviares H5N1 de alta virulencia es mucho más alta de lo habitual en las personas infectadas con otras cepas de virus influenza procedentes de aves.

Las cepas asiáticas de virus H5N1 de alta virulencia se encuentran en todos los tejidos de las aves afectadas, incluyendo la carne. Estos virus son sensibles al calor ya que una temperatura de 56°C los inactiva en 30 minutos y las temperaturas normales al cocinar la carne garantizan su inactivación total.

Por ello, hay casos documentados en los que enfermó y falleció la persona de la familia que sacrificó, procesó y cocinó el ave mientras que el resto de la familia que comió el ave infectada no tuvo ningún problema. La OMS recomienda que las aves sean cocinadas de forma que se garantice que se alcanza una temperatura de 70°C en las partes internas de la carne, lo que garantiza la inactivación completa del virus H5N1 en caso de que estuviera infectada el ave.

El riesgo de infección directa del hombre desde aves infectadas viene del contacto estrecho con estas aves o con lugares u objetos fuertemente contaminados con sus excreciones y existe también un riesgo elevado de contaminación durante el sacrificio, desplumado, evisceración y despiece de las aves para el consumo.

Tras los primeros casos en Hong Kong por virus H5N1, otra cepa de subtipo H9N2 que afectaba a pollos y pavos en ese momento con una mortalidad muy elevada causó también dos casos de influenza leve en dos niños en 1999 y en otro niño en diciembre de 2003.

Patogenia

La capacidad patógena de los virus influenza aviares depende de características de los propios virus y de los hospedadores a los que infectan. Esta capacidad patógena está determinada poligénicamente y depende de que el virus posea el conjunto de genes adecuados que le permitan infectar al hospedador y replicar eficazmente en determinados tejidos así como evadir adecuadamente los mecanismos de respuesta inmunitaria de los hospedadores infectados.

El periodo de incubación varía entre unas horas y 3-4 días y depende de la cepa y la dosis de virus, la vía de infección y de la especie de ave infectada.

En las infecciones de especies receptivas con cepas de alta patogenicidad, el curso es similar al de otros virus que tienen tropismo por los endotelios y que originan una activación de las células endoteliales y de los leucocitos que provoca una liberación masiva y descoordinado de citoquinas que conduce finalmente a un fallo cardiopulmonar o multiorgánico

Hasta el momento, todas las cepas de alta patogenicidad de los virus influenza aisladas en aves son exclusivamente de los subtipos H5 y H7, si bien solamente algunas de las cepas de estos subtipos tienen un biotipo altamente patógeno.

Mediante estudios de epidemiología molecular, se ha comprobado que la mayor parte de las cepas de virus de alta patogenicidad tienen características diferenciales en el gen de la HA que pueden servir en las aves como marcador de virulencia. Para tener la capacidad infectante adecuada, el virus debe incorporar en la HA proteínas que han sido procesadas endoproteolíticamente desde un precursor HA₀ a un dímero HA_{1,2} unido por puentes disulfuro. El extremo N que se origina contiene un péptido fusogénico con un dominio muy lipofílico que es imprescindible para la fusión de la membrana vírica con la del lisosoma que inicia el proceso para que los segmentos del genoma vírico alcancen el citoplasma de la célula infectada.

El punto de escisión de la HA de las cepas de baja patogenicidad está formado por dos aminoácidos básicos en las posiciones -1/-4 en los virus H5 y -1/-3 en los H7. Estos puntos son accesibles a proteasas similares a la tripsina, específicas de tejido que se localizan fundamentalmente en la superficie de los epitelios del aparato respiratorio y del aparato gastrointestinal. Por tanto, la replicación de estas cepas de baja patogenicidad queda restringida a estos epitelios, al menos en sus hospedadores naturales.

Por el contrario, el punto de escisión de las cepas de virus de alta patogenicidad normalmente contiene más aminoácidos básicos que hacen que sea escindible por proteasas similares a la subtilisina que están presentes prácticamente en casi todos los tejidos corporales.

Se ha comprobado que este proceso sucede en condiciones naturales en diversas ocasiones. En Italia circuló durante varios meses una cepa H7N1 que infectaba a pollos y pavos y de ella se originó en diciembre de 1999 una cepa H7N1 de alta virulencia que se difundió y causó una gran mortalidad y que solo se distinguía de la cepa de la que procedía por su punto de escisión polibásico.

Se ha propuesto como hipótesis que el gen HA de los subtipos H5 y H7 tienen estructuras secundarias en el ARN que facilitan que se originen mutaciones por inserción por un mecanismo de recopia de la unidad de la polimerasa vírica en una zona de la secuencia rica en purinas que codifica el punto de escisión de estas proteínas de la HA.

Este y otros mecanismos de mutación, como las sustituciones de nucleótidos o las recombinaciones entre segmentos, pueden llevar a la incorporación de residuos de aminoácidos básicos adicionales, como se ha comprobado experimentalmente generando cepas de alta patogenicidad a partir de cepas de baja patogenicidad tras repetidos pases *in vivo* e *in vitro* mediante mutagénesis dirigida. Por el contrario, la eliminación de los puntos de escisión polibásicos atenúa el biotipo de alta patogenicidad.

No obstante hay cepas de virus en los que la secuencia de nucleótidos que codifica el punto de escisión de la HA y el fenotipo/patotipo no siguen este modelo. Una cepa chilena de alta virulencia del subtipo H7N3 que surgió por recombinación intersegmentaria tenía residuos básicos solo en las posiciones -1, -4 y -6, del mismo modo que algunos linajes de H5.

Por otra parte, una cepa de virus H5N2 aislada en Texas que tenía la secuencia del punto de escisión de las cepas de alta patogenicidad fue clasificada clínicamente como una cepa de baja patogenicidad.

En condiciones naturales, el surgimiento de cepas de alta patogenicidad es raro. Hasta que se aislaron por primera vez virus similares al actual H5N1, los brotes causados por cepas de alta patogenicidad son contados, como se indica en el capítulo de Historia.

Por otra parte las cepas de alta patogenicidad han demostrado que tienen capacidad para infectar a mamíferos y al hombre y especialmente algunas del linaje asiático de la cepa H5N1. Los marcadores genéticos implicados en la patogenicidad se han localizado en diferentes segmentos del genotipo de las cepas H5N1 aunque ninguno de ellas aisladamente es requisito suficiente para la patogenicidad en mamíferos sino que ésta depende de una constitución genética óptima que origina un patotipo que depende del hospedador.

Entre los mecanismos de interferencia con la primera línea de defensa del sistema inmunitario del hospedador está el producto del gen NS1 que codifica proteínas no estructurales. Las proteínas NS1 de algunas cepas que tienen ácido glutámico en la posición 92 pueden evitar los efectos antiviricos del interferón y del factor de necrosis tumoral alfa, con lo que aumenta la capacidad de replicación del virus infectante y disminuye la capacidad del hospedador para eliminarlo. Además, las lesiones originadas por la respuesta inmune, causadas por las alteraciones en el sistema de citocinas mediadas por proteínas NS1, pueden ser responsables en parte de las lesiones pulmonares.

Cuadro Clínico

El cuadro clínico de la influenza aviar es muy variable y depende de la cepa de virus. Además influyen la dosis infectante, la especie y edad del ave o del grupo de aves afectado, las condiciones ambientales y la presencia de infecciones concurrentes.

Se distinguen dos cuadros completamente diferentes según que las cepas sean de baja o de alta patogenicidad. En ambos casos, el período de incubación es de unas horas a 3 días, aunque puede prolongarse hasta 3 semanas y depende también de la cepa, de la dosis infectante y de la especie y edad del ave infectada.

Las cepas de baja patogenicidad pueden originar un cuadro totalmente asintomático o muy leve, con unos signos que se reducen a unas leves alteraciones respiratorias acompañadas de alteraciones del plumaje y descenso de la puesta en ponedoras o pérdida de peso en pollos de carne.

Algunas cepas de baja patogenicidad, como determinados linajes asiáticos de biotipo H9N2 muy bien adaptados a la replicación en pollos, pueden causar cuadros más graves con una mortalidad significativa

Las cepas de alta patogenicidad en pollos y pavos originan un cuadro que también puede variar en sus manifestaciones, aunque algunas características, como la mortalidad son constantes.

El cuadro clásico comienza súbitamente y causa una mortalidad próxima al 100% en 48 horas, a veces sin signos previos, lo que incluso puede hacer pensar al granjero en un envenenamiento.

Los signos clínicos típicos reflejan alteraciones del aparato respiratorio, digestivo, reproductor y nervioso. Los primeros signos son una disminución del consumo de agua y de pienso con bajada de la puesta en ponedoras, que a veces comienza con la puesta de huevos con la cáscara blanda y que finalmente desemboca en un cese total de esta puesta.

Las aves manifiestan una grave apatía e inmovilidad y hay un notable edema de las zonas sin pluma de la cabeza con cianosis de la cresta, las barbillas y las extremidades y congestión e inflamación de la conjuntiva que a veces puede tener hemorragias.

En ocasiones hay una diarrea acuosa y verdosa o grisácea que progresa hasta ser casi totalmente blanca. El cuadro respiratorio puede tener una gravedad variable y cursa con tos, estornudos, ruidos respiratorios y lacrimación excesiva

También son característicos los signos nerviosos como el temblor, sacudidas de la cabeza y posturas extrañas del cuello (tortícolis) y ataxia. Estos signos nerviosos son los predominantes en las especies menos receptivas, como los patos, las ocas

y las ratites. Durante un foco en Sajonia en 1979, se observó que el primer signo clínico muy llamativo era que las ocas nadaban compulsivamente en un estanque en círculos estrechos.

Todos estos signos pueden aparecer por separado o en cualquier combinación en las aves afectadas.

La difusión de la influenza en la explotación depende del sistema de producción. En los sistemas de producción en el suelo, en los que las mezclas de aves son más fáciles y el contacto de las aves con las heces de las demás es más estrecho, la difusión es más rápida que en explotaciones en las que las aves están enjauladas. El contagio completo suele tardar unos días, aunque a veces solo afecta a algunas de las secciones de la explotación

Algunas cepas pueden tener una alta patogenicidad para una especie de aves y causar infecciones subclínicas en otras e incluso cepas que son antigénicamente iguales pueden tener características biológicas y patogénicas diferentes y una de ellas causar una enfermedad grave mientras que otra causa una enfermedad inaparente en la misma especie de aves. En los mercados de aves vivas de Hong Kong, antes de la despoblación completa de 1997, estaban infectados por virus H5N1 el 20% de los pollos, que eran la única especie que tenía signos clínicos, y solo estaban infectados el 2,5% de los patos y las ocas, mientras que todas las otras especies de aves galliformes, psitácidas y passeriformes eran negativas al virus

Cuadro Lesional

Lo mismo que sucede con los cuadros clínicos, los cuadros lesionales son diferentes según que la enfermedad esté causada por cepas de baja o de alta patogenicidad, aunque también varían con la cepa de virus, la especie afectada y la edad de las aves.

Cuando la infección está causada por cepas de baja patogenicidad, generalmente solo se observan lesiones macro y microscópicas en gallinas, pollos y pavos infectados por cepas adaptadas a ellos y lo más frecuente es observar lesiones en el aparato respiratorio, digestivo y reproductor.

En el aparato respiratorio puede haber una inflamación en los senos, edema traqueal y aerosaculitis con exudados de catarrales a mucopurulentos o caseosos en estas localizaciones. En el intestino puede haber una enteritis catarral o fibrinosa y en las reproductoras inflamación de ovarios y oviductos con puesta abdominal.

Cuando la infección está causada por cepas de alta patogenicidad, las lesiones se corresponden con los signos clínicos y puede no haberlas en los casos de muerte hiperaguda. Las lesiones clásicas causadas por cepas de alta patogenicidad son una

congestión grave de la musculatura con deshidratación, edema subcutáneo de la cabeza y del cuello, conjuntivitis, a veces hemorrágica, y secreción nasal y oral.

Son muy características las abundantes hemorragias muy extendidas en las barbillas, los pulmones, las serosas, la grasa, el interior del esternón, el proventrículo, la molleja, la mucosa intestinal, los ovarios y el cerebro y menos frecuentes en el hígado y en el bazo. Suele haber también congestión renal a veces con uratos en los túbulos

En las infecciones experimentales con cepas de virus H5N1 se han descrito cuatro cuadros lesionales diferentes:

- **Hiperagudo:** en las formas de la enfermedad que causan la muerte en un plazo de tiempo muy corto, de 24 a 36 horas no hay lesiones características. En ocasiones puede observarse cierta congestión intestinal, petequias en la serosa mesentérica y pericárdica con hidropericardias, exudados serosos en las cavidades corporales y edema pulmonar. En los pollos a veces se observan placas hemorrágicas y secreción mucosa en la tráquea, pero no son frecuentes las petequias en el proventrículo descritas con regularidad en otros casos de infecciones con cepas de alta patogenicidad

Mediante técnicas inmunohistoquímicas puede detectarse antígeno vírico en las lesiones de diferentes órganos. El virus se detecta en primer lugar en los endotelios y posteriormente en el miocardio, el páncreas, las glándulas suprarrenales, las neuronas y las células de la glía.

- **Agudo:** cuando la muerte de las aves infectadas tarda algún tiempo más en producirse el cuadro clínico con signos nerviosos es el más común y coincide con un cuadro de lesiones histológicas no supurativas en el cerebro, aunque el virus se puede aislar en otros órganos. En las gallinas ponedoras también es común la inflamación de ovarios y oviductos y la peritonitis causada por ruptura de los folículos.

Este cuadro se ha observado también en patos, ocas y emúes infectados experimentalmente con cepas asiáticas H5N1.

- **Subagudo:** en algunas especies menos receptivas, como patos, gaviotas y gorriones hay una replicación vírica más restringida y las lesiones son una leve neumonía intersticial, aerosaculitis y a veces miocarditis linfocitaria e histiocitaria.
- **Subclínico:** las palomas y los estorninos se han mostrado resistentes a las cepas de virus H5N1 en algunos intentos de infección experimental si bien, utilizando una cepa aislada en Indonesia se ha conseguido reproducir un cuadro nervioso grave en palomas que lesionalmente se correspondía con una encefalitis no supurativa.

Diagnóstico

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

En los casos en los que la infección está causada por cepas de baja virulencia, los signos clínicos son inespecíficos y es necesario recurrir al laboratorio para obtener un diagnóstico exacto.

Cuando la enfermedad está causada por cepas de alta virulencia, los signos clínicos y la epidemiología pueden hacer sospechar que se trate de influenza, pero hay que hacer un diagnóstico diferencial con otras enfermedades que pueden causar también mortalidades elevadas o dar lugar a algunos signos similares, como las siguientes:

- Cólera aviar agudo (Pasterelosis) u otras enfermedades septicémicas.
- Laringotraqueitis infecciosa en pollos.
- Envenenamientos.
- Cepas velogénicas de la enfermedad de Newcastle.
- Celulitis bacteriana de la cresta y las barbillas.
- En las anseriformes la infección por herpesvirus (“peste del pato”).

En consecuencia, el diagnóstico clínico es insuficiente y es necesario recurrir al diagnóstico de laboratorio para confirmar cualquier sospecha de influenza.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

En el capítulo referente a la Influenza Aviar del “Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals” de la Oficina Internacional de Epizootias (OIE) figuran las técnicas de diagnóstico internacionalmente reconocidas (http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/A_00037.htm). La Organización Mundial de la Salud publica también un “WHO Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance” (<http://www.wpro.who.int/NR/rdonlyres/EFD2B9A7-2265-4AD0-BC98-97937B4FA83C/0/manualonanimalaidiagnosisandsurveillance.pdf>) en el que se recogen desde los protocolos de recogida de muestras hasta todas las técnicas de diagnóstico directo y serológico.

El diagnóstico laboratorial de la influenza puede hacerse indirectamente, mediante la detección de anticuerpos contra el virus, o directamente bien por detección o por aislamiento del virus o por detección de alguno de sus componentes.

El diagnóstico indirecto es casi siempre un diagnóstico de rebaño o de granja y, en una enfermedad con las características de la influenza, es necesario aislar el virus, si es posible, para poder caracterizar la cepa y estudiarla en profundidad.

Para que el diagnóstico de laboratorio tenga las máximas posibilidades de éxito, es esencial una recogida y envío de muestras adecuado. Cuando además se sospecha que se trata de un caso de infección por cepas de virus influenza de alta patogenicidad, hay que tomar las precauciones de seguridad adecuadas ya que se trata de una potencial zoonosis.

Las muestras deben recogerse de aves enfermas o de cadáveres de aves que hayan muerto recientemente. Si se dispone de un número de aves elevado, debe hacerse un muestreo que sea epidemiológicamente significativo.

Para la detección de anticuerpos se toman muestras de sangre en un número que garantice la detección de anticuerpos con un intervalo de confianza del 95% para una prevalencia del 30%.

Para el diagnóstico directo suele ser suficiente recoger muestras de la cloaca y de la orofaringe mediante hisopos. Estos hisopos se colocaran en 2-3 ml de un medio de transporte isotónico suplementado con antibióticos y con un 0,5% de suero bovino.

Las necropsias que habitualmente es necesario realizar deben hacerse en las condiciones de seguridad adecuadas para evitar la difusión del virus. Las muestras a recoger son el cerebro, la tráquea y los pulmones, el bazo y el intestino.

Todas las muestras deben enviarse refrigeradas sin congelar si el tiempo de transporte no excede las 48 horas. En caso contrario, pueden congelarse y enviarse con hielo seco. El embalaje de las muestras y el transporte deben seguir las precauciones de seguridad adecuadas

DIAGNÓSTICO INDIRECTO

La detección de anticuerpos contra los virus influenza puede hacerse sobre suero sanguíneo o en yema de huevo. La serología se emplea sobre muestras de la granja o del lote de animales sobre todo para cribado de grupos.

La técnica de referencia es la inhibición de la hemaglutinación utilizando antígenos específicos de subtipo. La cinética de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación depende de la cepa y de la especie infectada. Los anticuerpos son detectables en las galliformes a las dos semanas de la infección en el suero y unos días más tarde en la yema de huevo. En las anátidas la cinética es mucho más variable.

Se ha empleado también la detección de anticuerpos contra antígenos de la proteína de la nucleocápsida de los virus influenza específicos de tipo (virus influenza tipo A) mediante técnicas ELISA y de inmunoprecipitación en gel de agar. El uso de técnicas ELISA de competición permite estudiar los sueros de cualquier especie de ave evitando la necesidad de disponer de conjugados específicos para cada una de ellas.

Se ha descrito un ELISA específico para la detección de anticuerpos contra la hemaglutinina H7 pero aún no está disponible la técnica para la detección de anticuerpos contra la H5.

DIAGNÓSTICO DIRECTO

El diagnóstico directo debe dirigirse a lograr aislar el virus y determinar el subtipo o a detectar y caracterizar mediante técnicas de biología molecular el virus o sus constituyentes presentes en las muestras.

Aislamiento del virus

El virus se aísla por inoculación en saco corioalantoideo de embrión de pollo de 9 a 11 días. La inoculación de embriones con cepas de alta patogenicidad normalmente les causa la muerte en 48 horas. Con otras cepas, puede haber o no mortalidad en los embriones en unos días y normalmente no hay lesiones características ni en los embriones ni en la membrana alantoidea. Se han intentado emplear para el aislamiento de cepas en brotes de campo una línea celular de pulmón de cerdo, pero los cultivos celulares tienen menor sensibilidad que el uso de embriones de pollo y son más complejos de manejar.

La hemaglutinina vírica puede detectarse en el fluido alantoideo de los embriones. No obstante, la hemaglutinación es una técnica poco sensible que requiere un mínimo de 10^6 partículas víricas por ml, por lo que a veces con las cepas de baja patogenicidad son necesarios más pases en embrión de pollo hasta obtener la suficiente cantidad de virus para ser detectable por esta técnica. En el caso de cepas de alta patogenicidad, un segundo pase en embriones facilita la detección de la hemaglutinina. Debe hacerse un control de hemaglutinación con paramixovirus aviáres, que también tienen propiedades hemaglutinantes.

En el caso de los virus influenza es fundamental la caracterización de la hemaglutinina y de la neuraminidasa mediante pruebas de inhibición de la hemaglutinación usando antisueros monoespecíficos contra cada uno de los 16 subtipos de hemaglutinina y contra cada uno de los 9 subtipos de neuraminidasa.

Cuando se detectan hemaglutinas de los subtipos H5 o H7, se realizan pruebas de patogenicidad intravenosa para distinguir las cepas de baja y de alta patogenicidad como se ha descrito anteriormente.

Estos métodos de diagnóstico directo mediante aislamiento y tipificación del virus requieren que el virus esté viable en la muestra, de personal cualificado, de instalaciones adecuadas y disponer de huevos libres de patógenos específicos y de antisueros específicos de todos los subtipos H y N del virus. Por otra parte, es un método lento, ya que pueden necesitarse de 4 ó 5 días como mínimo para el diagnóstico definitivo.

Por ello, aunque se emplee el aislamiento para obtener las cepas, se utilizan otros métodos más rápidos para el diagnóstico de brotes de campo.

Detección y caracterización mediante técnicas de biología molecular

El ARN específico de los virus influenza de tipo A puede detectarse mediante técnicas de RT-PCR en las que se detectan fragmentos del gen *M* que codifica la proteína de la matriz del virus y que es uno de los que más se conservan en los virus influenza, o del gen *NP* de la proteína de la nucleocápsida.

Cuando en la RT-PCR se obtiene un resultado positivo en la detección del virus, se realiza otra RT-PCR para amplificar fragmentos de los genes de los subtipos H5 y H7 de la hemaglutinina para saber si la cepa es potencialmente de alta virulencia y, por tanto, notificable. Hay también cebadores específicos para cada subtipo de NA.

Si la detección de hemaglutinina de los subtipos H5 o H7 es positiva, puede hacerse una determinación del patotipo para saber si la cepa es de baja o de alta patogenicidad secuenciando fragmentos del gen que codifican el punto de escisión endoproteolítico de modo que se clasifican como cepas de alta patogenicidad las que tienen muchos aminoácidos básicos. Se han diseñado técnicas específicas para las cepas asiáticas de virus H5N1.

Cuando se detecta una cepa que no es de los subtipos H5 ni H7, puede caracterizarse mediante el análisis de la subunidad HA-2 de la hemaglutinina.

Mediante el empleo de estas técnicas puede tenerse una caracterización completa del virus en tres días especialmente cuando se emplean técnicas de PCR en tiempo real. Se están desarrollando también chips de ADN que permitirán una caracterización aún más rápida de los virus en un solo día.

A pesar de ser un diagnóstico más rápido, las técnicas de RT-PCR y de hibridación en virus con una capacidad de mutación elevada como los influenza siempre tienen un margen de error potencial y pueden dar falsos negativos debidos a la posible aparición de cambios en cualquier cepa en los puntos de unión de los cebadores o de las sondas. Por ello, siempre que sea posible debe intentarse el aislamiento del virus o emplear ambas técnicas de diagnóstico conjuntamente

Otras técnicas

Se han desarrollado pruebas rápidas para la detección de antígenos víricos en frotis o en cortes mediante inmunofluorescencia, ELISA de captura de antígeno. Estas técnicas tienen menor sensibilidad que el aislamiento o la RT-PCR y no son utilizables dentro de las técnicas de referencia

Control y profilaxis

La aparición y difusión de focos de influenza aviar de alta patogenicidad en un país o en una zona suponen la práctica desaparición temporal de la producción avícola en la zona afectada. Por ello, una vez detectado un foco, las medidas deben ir encaminadas a su erradicación en el menor plazo de tiempo posible para evitar la difusión del virus. Si esto no se logra en poco tiempo, la enfermedad puede diseminarse y la erradicación puede ser muy complicada, necesitar mucho más tiempo y tener un coste económico mucho mayor.

Debido a la importancia de la enfermedad, la influenza aviar por cepas de alta patogenicidad está dentro de la lista de enfermedades de declaración obligatoria de la Oficina Internacional de Epizootias (OIE), como ya se indicó.

Lo mismo que sucede con otras grandes epizootias animales, las medidas a tomar en cada país dependen de su situación epidemiológica.

En la Unión Europea la influenza aviar de alta patogenicidad no es una enfermedad endémica y normalmente la vacunación profiláctica está prohibida. Por ello, en los focos que puedan aparecer se manifestarán claramente algunos de los signos clínicos de la enfermedad y habrá la gran mortalidad que la caracteriza y es difícil que hoy día pasen desapercibidos para los veterinarios especialistas en avicultura.

En España, las guías para el control de la influenza aviar vienen recogidas en el “Manual práctico de operaciones en la lucha contra la influenza aviar altamente patógena” publicado por la Subdirección General de Sanidad Animal de la Dirección General de Ganadería del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación en octubre de 2005 (http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza_aviar/manual.pdf).

En la Sección 1ª de este manual, “Política en el control de la influenza aviar altamente patógena” se indica que la política de la Unión Europea es la erradicación y que, una vez confirmado un brote, se empleará una combinación de las siguientes estrategias:

- Sacrificio inmediato de todas las aves de corral que se encuentren en la explotación y destrucción de las aves de corral muertas o sacrificadas y de todos los huevos.
- Movimientos controlados de las aves de corral, y sus productos, estiércoles y todo aquel material relacionado con el manejo de las aves que pudiese estar contaminado, en las áreas declaradas, para evitar la propagación del virus.
- Estrictas medidas de bioseguridad, desinfección de instalaciones, material y vehículos de transporte que pudiesen estar contaminados.

- Rastreabilidad y vigilancia para determinar la fuente de contagio y las vías de expansión de la enfermedad.
- Zonificación para establecer áreas infectadas y aquellas libres de la enfermedad, así como vigilancia territorial compartimentada para controlar los movimientos de vehículos que puedan suponer un riesgo para la transmisión de la enfermedad.

Se contempla también la posibilidad de realizar vacunaciones de emergencia como complemento de las medidas de control que se adopten cuando se declare la enfermedad. La decisión de introducir la vacunación como medida de control deberá ser tomada por el Estado Miembro de la Unión Europea en colaboración con la Comisión de acuerdo con un plan aprobado por el Comité Permanente de la Cadena Alimentaria y Sanidad Animal.

En las secciones siguientes del Plan se desarrolla todo el protocolo de actuaciones a seguir desde la sospecha de Influenza Aviar altamente patógena en explotaciones, mercados o estaciones de cuarentena y puestos fronterizos, la confirmación, el protocolo de erradicación, el seguimiento hasta la repoblación de las explotaciones sacrificadas y las medidas de seguridad e higiene del personal.

Tras la comunicación de la sospecha, las actuaciones se producen a tres niveles Inspector Veterinario (IV), el Centro Local (CL) y el Centro Nacional (CN).

El Inspector Veterinario llevará a cabo una serie de actuaciones oficiales que se detallan en el "Manual" entre las que están la recogida y envío de muestras y el censado de las explotaciones, etc. y una vez confirmada la sospecha de influenza aviar de alta patogenicidad, siguen una serie de actuaciones detalladas que tienen por fin aislar el foco y erradicar la enfermedad.

Para impedir la difusión, tras la confirmación de un foco se establece alrededor de la explotación afectada una zona de protección de un radio mínimo de 3 Km englobada en una zona de vigilancia de un radio mínimo de 10 Km. Dentro de la zona de protección se señalará, además, una zona con un radio de 1 Km.

Se censarán todas las explotaciones industriales o domésticas situadas en estas zonas aislando las aves, habrá una vigilancia clínica y se realizarán análisis serológicos en todas las explotaciones dentro del radio de 1 Km y en aquellas del radio de 3 Km que tengan signos clínicos. En caso de que alguna de las explotaciones sea positiva, se sacrificará y se establecerán nuevas zonas de protección y de vigilancia a su alrededor.

El movimiento de aves, huevos y estiércol desde estas zonas está especialmente restringido durante el tiempo necesario para comprobar que no hay riesgo de difusión.

La Subdirección General de Sanidad Animal de la Dirección General de Ganadería del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación también tiene diseñado para este año 2006 el "*Plan de vigilancia de la Influenza Aviar*" en España para las aves doméstica y silvestres que continúa los programas iniciados en años anteriores. Ambos pueden consultarse en las siguientes páginas web: (http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza_aviar/aves_domesticas.pdf) y (http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza_aviar/aves_silvestres.pdf).

Asimismo hay planes para el confinamiento y bioseguridad de las aves de corral y otras aves cautivas en caso de que este confinamiento se considere necesario (http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza_aviar/plan_confinamiento.pdf).

Las medidas habituales en la UE son el sacrificio sanitario de las explotaciones afectadas o expuestas con destrucción de los cadáveres de forma que se garantice la inactivación del virus siguiendo las normas de la OIE y la restricción del movimiento de aves, productos aviares, estiércol, etc. hasta la erradicación del foco

La erradicación plantea problemas especiales en zonas con alta densidad de explotaciones o donde hay muchos corrales domésticos en los que las aves están sueltas. En las zonas de alta densidad de explotaciones, la intervención debe ser muy rápida y enérgica ya que la enfermedad puede extenderse con más rapidez de lo que se tarda en implantar las medidas de erradicación.

La creación de zonas de seguridad sin aves alrededor de los brotes es fundamental para evitar la extensión y facilitar la erradicación. Por ello, durante el brote italiano de 1999-2000 se sacrificaron las explotaciones infectadas y las que habían tenido contacto epidemiológico con ellas y además se sacrificaron preventivamente todas las granjas en un radio de 1 Km alrededor de cada foco. A pesar de ello, hubo que sacrificar 13 millones de aves y la erradicación se demoró 4 meses. En los brotes de Holanda en el año 2003 entre granjas infectadas y sacrificios preventivos se sacrificaron 30 millones de aves, en los de Canadá en 2004 fue necesario sacrificar 17 millones de aves y en Hong Kong los brotes de 1997, en los que hubo las primeras muertes humanas causadas por el virus actual H5N1, las autoridades sanitarias decidieron sacrificar toda la población aviar y en los días 29, 30 y 31 de diciembre se sacrificaron 1,5 millones de aves consiguiendo erradicar la enfermedad.

Las medidas de sacrificio sanitario masivo tienen una gran eficacia, pero además tienen un gran impacto en la industria de producción avícola y cada vez se encuentran con mayores reticencias por parte de la opinión pública en los países desarrollados.

En zonas rurales muy extensas de países con nivel de vida bajo, a menudo las aves de corral son una de las fuentes de alimento principales para amplias capas de la población y su sacrificio supone una enorme pérdida. Por ello este sacrificio ha originado problemas no solo en zonas rurales de países asiáticos sino también de países

más próximos, como Turquía o Egipto en las que parte de la población se oponía frontalmente a que sus aves, una de sus escasas posesiones, fueran sacrificadas. Además el sacrificio de aves domésticas que se mantienen sueltas puede ser problemático, aunque sea necesario porque estas aves frecuentemente se mezclan con aves silvestres y comparten con ellas agua y alimento.

Los patos domésticos representan un peligro potencial especial ya que atraen a los patos silvestres y pueden ser así un eslabón en la transmisión de aves silvestres a domésticas y viceversa proporcionando las condiciones adecuadas para que aparezcan cepas de alta patogenicidad y para que se hagan endémicas.

Cuando las cepas de virus de alta patogenicidad se hacen endémicas en un país o en una zona geográfica, la producción avícola se ve alterada y restringida de forma que en países en desarrollo puede verse afectada la disponibilidad de alimentos de la población durante mucho tiempo. Por ello, aunque desde un punto de vista práctico el sacrificio sanitario tiene una gran eficacia, puede ser necesario en función de las circunstancias socioeconómicas considerar la implantación de otras medidas de control, como la vacunación, que ayuden a reducir los sacrificios sanitarios necesarios sin impedir el objetivo final de la erradicación.

La vacunación también puede ser una medida complementaria a las demás para la erradicación de los brotes que aparezcan en zonas no endémicas.

VACUNACIÓN

No existe una vacuna ideal para la influenza aviar que sea absolutamente segura, que permita inmunizar a las aves en peligro de forma que no enfermen, que impida que las aves vacunadas se infecten y que, en caso de infectarse no eliminen virus, y que, al mismo tiempo, posibilite diferenciar serológicamente las aves vacunadas de las infectadas.

La mayor parte de las vacunas tienen capacidad de protección contra la enfermedad que causan las cepas de influenza de alta patogenicidad y además, dan un cierto grado de protección contra la infección, de forma que es necesaria una dosis de virus más elevada para que se infecten las aves vacunadas que para que se infecten aquellas que no están.

No obstante, la protección contra la infección que da la vacunación no es total y existe el riesgo de que las aves vacunadas se infecten y eliminen virus. Por ello, la vacunación debe ser considerada cuidadosamente. Es positiva porque reduce tanto el riesgo de infección de las aves vacunadas como la eliminación de virus por éstas facilitando así la erradicación que debe ser el objetivo final. En el lado negativo, puede encubrir focos de la enfermedad ya que las aves vacunadas, aparentemente sanas, pueden estar infectadas y eliminando virus sin ser detectadas.

La eficacia de la vacunación en la reducción de la eliminación de virus puede cuantificarse mediante el factor de replicación r_0 . Si un grupo de aves vacunado e infectado transmite la infección como media a menos de otro grupo ($r_0 < 1$) el virus virulento acabará extinguiéndose.

La vacunación contra cepas que pueden transmitirse al hombre como la H5N1 al reducir la eliminación de virus también reduce el riesgo de transmisión al hombre Lee y Suárez (2005) señalan una serie de requisitos que deben cumplir las vacunas de influenza:

- a) El virus vacunal no ha de poder multiplicarse, por lo que las vacunas han de ser inactivadas. La replicación del virus vacunal podría dar diversos problemas como permitir su recombinación con cepas de virus de campo y, en el caso de las cepas de subtipos H5 y H7, permitir su mutación espontánea y originar una cepa virulenta.
- b) La protección contra la influenza en aves depende principalmente de los anticuerpos específicos contra la HA. Por consiguiente, la vacuna debe contener el mismo subtipo de HA que el virus contra el que se quiere inmunizar. No es necesario que el virus vacunal y el de campo sean tan similares como en el caso de las vacunas humanas. Normalmente en los virus aviares no existe la deriva antigénica dirigida por la vacunación ya que no hay vacunaciones masivas como en el hombre. Por ello, la inducción de una inmunidad contra el subtipo da suficiente protección en las aves.
- c) Lo ideal sería utilizar una vacuna marcada, que permitiera distinguir las aves vacunadas con ella de las infectadas con virus de campo, pero dada la inexistencia de ésta, se pueden emplear como centinelas aves no vacunadas para la detección de anticuerpos causados por la infección.

Uno de los problemas de la vacunación es el retraso en la disponibilidad de la vacuna cuando se quiere emplear como antígeno vacunal exactamente el mismo virus que está circulando en el campo.

Se han desarrollado numerosos tipos de vacunas contra la influenza y actualmente se están desarrollando muchas más. La mayor parte de ellas son vacunas clásicas, es decir, vacunas inactivadas con virus homólogo completo potenciadas con diversos adyuvantes que deben ser aplicadas individualmente a cada ave mediante jeringa. Las vacunas actuales contra la cepa asiática de alta patogenicidad H5N1 inducen una buena protección pero no permiten diferenciar serológicamente a las aves vacunadas de las infectadas.

Además se han desarrollado experimentalmente vacunas vivas recombinantes utilizando como vectores del antígeno otros virus que pueden infectar a las aves,

como el virus de la viruela aviar, el de la laringotraqueitis aviar o el de la enfermedad de Newcastle. Las vacunas recombinantes de virus viruela se han utilizado en pequeña escala en México y en Estados Unidos. Al ser vacunas vivas atenuadas, es posible la aplicación en masa a través del agua o en nebulización. Estas vacunas permitirían una fácil diferenciación entre las aves vacunadas y las infectadas, pero la eficacia de la vacunación puede verse interferida por la existencia previa de anticuerpos contra los virus vectores. También se han usado como vacunas HA expresadas por recombinación y vacunas de ADN con plásmidos que codificaban la HA que han dado buenos resultados experimentalmente.

Estas posibles vacunas recombinantes aún no tienen autorización para ser utilizadas comercialmente en la Unión Europea.

Otra posibilidad de inmunización es utilizar como una especie de vacunas marcadas las fabricadas con virus que contengan el mismo subtipo de HA que el virus de campo pero una NA diferente, por ejemplo una vacuna que contuviera virus H5N2 para ser utilizada en la prevención del virus H5N1. De esta forma puede saberse si las aves tienen anticuerpos vacunales o causados por la infección mediante la determinación de anticuerpos específicos del subtipo de NA, pero esta determinación es laboriosa y no tiene una elevada sensibilidad.

También es posible diferenciar las aves vacunadas de las infectadas mediante la detección de anticuerpos específicos contra la NS-1, que es una proteína no estructural que se genera solamente durante la replicación vírica. Por tanto, los anticuerpos contra ella alcanzan títulos elevados en la infección natural de las aves y títulos mucho más bajos cuando estas aves están vacunadas con vacunas inactivadas.

Las técnicas de genética reversa pueden ayudar a producir vacunas humanas y veterinarias con la combinación adecuada de hemagglutininas y neuraminidasas

Actualmente se está planificando una vacunación a escala nacional en varios países del sudeste asiático.

En España existe un "*Plan de Vacunación de Urgencia contra la Influenza Aviar*" (http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza_aviar/plan_vacunacion.pdf). Como indica este plan, en toda la UE, la vacunación está prohibida salvo que sea una vacunación preventiva de aves especialmente expuestas al virus. Esta vacunación se considera una medida a largo plazo y, si la situación epidemiológica española se mantiene sólo se prevé realizarla o mantenerla en determinados zoológicos.

La otra vacunación contemplada es la vacunación de urgencia, que se haría tras la declaración de un brote en España o en un país cercano, tras una cuidadosa evaluación del riesgo de difusión de estos brotes. Esta medida sería complementaria a otras destinadas a evitar la difusión del virus y se contempla sólo como una actuación a

corto plazo. En la situación epidemiológica actual, sería la única que en caso necesario se utilizaría en aves de corral en España.

En España, el Ministerio de Agricultura Pesca y Alimentación dispone de un banco de 10 millones de dosis de vacuna bivalente H5N9-H7N1, que contienen dos cepas de virus inactivados, uno H5N9 (cepa A/CK/Italia/22A/H5N9/1998) y otro H7N1, cepa A/CK/Italia/1067/H7N1/1999. Estas vacunas tendrían como especies de destino las gallinas y los pavos.

El “Plan de Vacunación de Urgencia contra la Influenza Aviar” recoge con total exactitud dónde, cuándo, y cómo se realizaría la vacunación, si en algún momento se considerara necesaria, así como los controles que se harían. Entre estos controles está el empleo de aves centinela sin vacunar para comprobar que las aves vacunadas no eliminan virus virulento.

La FAO ha preparado un documento (“*Avian Influenza Control and Eradication - FAO's Proposal for a Global Programme*”) con el objetivo de coordinar junto con la OIE los programas de erradicación en los países infectados y de preparar a aquellos que no están infectados para detectar rápidamente la enfermedad y erradicarla.

Bibliografía

- AYMARD, M., FERRARIS, O., GERENTES, L., JOLLY, J., KESSLER, N. (2003): "Neuraminidase assays", *Dev Bio (Basel)*, 115: 75-83.
- BANO, S., NAEEM, K., MALIK, S.A. (2003): "Evaluation of pathogenic potential of avian influenza virus serotype H9N2 in Chicken", *Avian Dis*, 47 (Suppl): 817-822.
- BEARD, C.W., SCHNITZLEIN, W.M., TRIPATHY, D.N. (1991): "Protection of chicken against highly pathogenic avian influenza virus (H5N2) by recombinant fowlpox viruses", *Avian Dis*, 35: 356-359.
- BECK, J.R., SWAYNE, D.E., DAVISON, S., CASAVANT, S., GUTIÉRREZ, C. (2003): "Validation of egg yolk antibody testing as a method to determine influenza status in white leghorn hens", *Avian Dis*, 47 (Suppl): 1.196-1.199.
- BOUILLANT, A.M., DULAC, G.C., WILLIS, N., GIRARD, A., GRIEG, A.S., BOULANGER P. (1975): "Viral susceptibility of a cell line derived from the pig oviduct", *Can J Comp Med*, 39: 450-456.
- BRIDGES, C.B., LIM W., HU-PRIMMER J. *et al.* (2002): "Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998", *J Infect Dis*, 185: 1.005-1.010.
- BROWN, I.H., HILL, M.L., HARRIS, P.A., ALEXANDER, D.J., McCAULEY, J.W. (1997): "Genetic characterisation of an influenza A virus of unusual subtype (H1N7) isolated from pigs in England", *Arch Virol*, 142: 1.045-1.050.
- BROWN, I.H. (2000): "The epidemiology and evolution of influenza viruses in pigs", *Vet Microbiol*, 74: 29-46.
- BUTT, K.M., SMITH, G.J., CHEN, H., ZHANG, L.J. *et al.* (2005): "Human infection with an avian H9N2 influenza A virus in Hong Kong in 2003", *J Clin Microbiol*, 43(11): 5.760-7.
- CAPUA, I., MARANGON, S., DALLA POZZA, M., TERREGINO, C., CATTOLI, G. (2003): "Avian influenza in Italy 1997-2001", *Avian Dis*, 47 (Suppl): 839-843.
- CAPUA, I., MUTINELLI, F., MARANGON, S., ALEXANDER, D.J. (2000): "H7N1 avian influenza in Italy (1999-2000) in intensively reared Chicken and Turkeys", *Av Pathol*, 29: 537-543.
- CATTOLI, G., DRAGO, A., MANIERO, S., TOFFAN, A. *et al.* (2004): "Comparison of three rapid detection systems for type A influenza virus on tracheal swabs of experimentally and naturally infected birds", *Avian Pathol*, 33: 432-437.
- CATTOLI, G., TERREGINO, C., BRASOLA, V., RODRIGUEZ, J.F., CAPUA, I. (2003): "Development and preliminary validation of an ad hoc N1-N3 discriminatory test for the control of avian influenza in Italy", *Avian Dis*, 47 (Suppl): 1.060-1.062.

- CHEN, H., SMITH, G.J., ZHANG, S.Y., QIN, K., WANG, J., LI, K.S., WEBSTER, R.G., PEIRIS J.S., GUAN, Y. (2005): "Avian flu: H5N1 virus outbreak in migratory water-fowl", *Nature*, 436: 191-192.
- CHEN, J., LEE, K.H., STEINHAEUER, D.A., STEVENS, D.J., SKEHEL, J.J., WILEY, D.C. (1998): "Structure of the hemagglutinin precursor cleavage site, a determinant of influenza pathogenicity and the origin of the labile conformation", *Cell*, 95: 409-417.
- CHEUNG, C.Y., POON, L.L., LAU, A.S., LUK, W., LAU, Y.L., SHORTRIDGE, K.F., GORDON, S., GUAN, Y., PEIRIS, J.S. (2002): "Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease?", *Lancet*, 360: 1.831-1.837.
- CHOI, Y.K., NGUYEN, T.D., OZAKI, H., WEBBY, R.J. *et al.* (2005): "Studies of H5N1 influenza virus infection of pigs by using viruses isolated in Viet Nam and Thailand in 2004", *J Virol*, 79: 10.821-10.825.
- CLAAS, E.C., OSTERHAUS, A.D., VAN BEEK, R. *et al.* (1998): "Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus", *Lancet*, 351: 472-7.
- COLLINS, R.A., KO, L.S., SO, K.L., ELLIS, T., LAU, L.T., YU, A.C. (2002): "Detection of highly pathogenic and low pathogenic avian influenza subtype H5 (EurAsian lineage) using NASBA", *J Virol Methods*, 103: 213-225.
- CRAWFORD, J., WILKINSON, B., VOSNESENSKY, A. *et al.* (1999): "Baculovirus-derived hemagglutinin vaccines protect against lethal influenza infections by avian H5 and H7 subtypes", *Vaccine*, 17: 2.265-2.274.
- DAVISON, S., ZIEGLER, A.F., ECKROADE, R.J. (1998): "Comparison of an antigen-capture enzyme immunoassay with virus isolation for avian influenza from field samples", *Avian Dis*, 42: 791-795.
- DU RY VAN BEEST, H.M., MEIJER, A., KOOPMANS, M., DE JAGER, C. (2005): *Human-to-human transmission of avian influenza A/H7N7*, The Netherlands, 2003, Euro Surveill, 10.
- DYBKAER, K., MUNCH, M., HANDBERG, K.J., JORGENSEN, P.H. (2004): "Application and evaluation of RTPCR-ELISA for the nucleoprotein and RT-PCR for detection of low-pathogenic H5 and H7 subtypes of avian influenza virus", *J Vet Diagn Invest*, 16: 51-56.
- EASTERDAY, B.C.; HINSHAW, V.S.; HALVORSON, D.A. (1997): "Influenza". En: CALNEK, B.W., BARNES, H.J., BEARD, C.W., McDOUGALD, L.R., SAIF Y.M. (eds). *Diseases of poultry*. 10th ed. Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA. p. 583-605.
- ELBERS, A.R., KAMPS, B., KOCH, G. 2004: "Performance of gross lesions at postmortem for the detection of outbreaks during the avian influenza A virus (H7N7) epidemic in The Netherlands in 2003". *Avian Pathol*, 33: 418-422.

- ELBERS, A.R., KOCH G., BOUMA A. (2005): "Performance of clinical signs in poultry for the detection of outbreaks during the avian influenza A (H7N7) epidemic in The Netherlands in 2003", *Avian Pathol*, 34: 181-187.
- ELLIS, T.M., BOUSFIELD, B.R., BISSETT, L.A., DYRTING, K.C., LUK, G.S., TSIM, S.T. *et al.* (2004): Investigation of outbreaks of highly pathogenic H5N1 avian influenza in waterfowl and wild birds in Hong Kong in late 2002, *Avian Pathol*, 33: 492-505.
- FAO (2006): *Avian Influenza Control and Eradication - FAO's Proposal for a Global Programme*, En: http://www.fao.org/ag/againfo/subjects/documents/ai/Global_Programme_March06.pdf.
- FELDMANN, A., SCHAFER, M.K., GARTEN, W., KLENK, H.D. (2000): "Targeted infection of endothelial cells by avian influenza virus A/FPV/Rostock/34 (H7N1) in Chicken embryos", *J Virol*, 74: 8.018-8.027.
- FOUCHIER, R.A., BESTEBROER, T.M., HERFST, S., VAN DER KEMP, L., RIMMELZWAAN, G.F., OSTERHAUS, A.D. (2000): "Detection of influenza A viruses from different species by PCR amplification of conserved sequences in the matrix gene", *J Clin Microbiol*, 38: 4.096-4.101.
- FOUCHIER, R.A., SCHNEEBERGER, P.M., ROZENDAAL, F.W. *et al.* (2004): "Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome", *Proc Natl Acad Sci USA*, 101: 1.356-61.
- GARCÍA, M., CRAWFORD, J.M., LATIMER, J.W., RIVERA-CRUZ, E., PERDUE, M.L. (1996): "Heterogeneity in the hemagglutinin gene and emergence of the highly pathogenic phenotype among recent H5N2 avian influenza viruses from Mexico", *J Gen Virol*, 77: 1.493-1.504.
- HEINEN, P. (2002): "Swine influenza: a zoonosis. Vet Sci Tomorrow, September 2003". En: <http://www.vetscite.org/publish/articles/000041/index.html>.
- HINSHAW, V.S., WEBSTER, R.G., EASTERDAY, B.C., BEAN, W.J. JR. (1981): "Replication of avian influenza A viruses in mammals", *Infect Immun*, 34: 354-61.
- HORIMOTO, T., KAWAOKA, Y. (1995): "Molecular changes in virulent mutants arising from avirulent avian influenza viruses during replication in 14-day-old embryonated eggs", *Virology*, 206: 755-759.
- ITO, T., OKAZAKI, K., KAWAOKA, Y., TAKADA, A., WEBSTER, R.G., KIDA, H. (1995): "Perpetuation of influenza A viruses in Alaskan waterfowl reservoirs", *Arch Virol*, 140: 1.163-1.172.
- ITO, T., GOTO, H., YAMAMOTO, E. *et al.* (2001): "Generation of a highly pathogenic avian influenza A virus from an avirulent field isolate by passaging in chicken", *J Virol*, 75: 4.439-4.443.

- JIN, M., WANG, G., ZHANG, R., ZHAO, S., LI, H., TAN, Y., CHEN, H. (2004): "Development of enzyme-linked immunosorbent assay with nucleoprotein as antigen for detection of antibodies to avian influenza virus", *Avian Dis*, 48: 870-878.
- JONES, Y.L., SWAYNE, D.E. (2004): "Comparative pathobiology of low and high pathogenicity H7N3 Chilean avian influenza viruses in chicken", *Avian Dis*, 48: 119-128.
- KAMPS, B.S., HOFFMANN, C., PREISER, W. (Eds): *Influenza report (2006. Flying Publisher*. En: <http://www.influenzareport.com/>.
- KARASIN, A.I., BROWN, I.H., CARMAN, S., OLSEN, C.W. (2000): "Isolation and characterization of H4N6 avian influenza viruses from pigs with pneumonia in Canada", *J Virol*, 74: 9.322-9.327.
- KARASIN, A.I., OLSEN, C.W., ANDERSON, G.A. (2000): "Genetic characterization of an H1N2 influenza virus isolated from a pig in Indiana", *J Clin Microbiol*, 38: 2.453-2.456.
- KATZ, J.M., LIM, W., BRIDGES, C.B., *et al.* (1999): "Antibody response in individuals infected with avian influenza A (H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts", *J Infect Dis*, 180: 1.763-1.770.
- KEAWCHAROEN, J., ORAVEERAKUL, K., KUIKEN, T. *et al.* (2004): "Avian influenza H5N1 in tigers and leopards", *Emerg Infect Dis*, 10: 2.189-2.191.
- KESSLER, N., FERRARIS, O., PALMER, K., MARSH, W., STEEL, A. (2004): "Use of the DNA flow-thru chip, a three-dimensional biochip, for typing and subtyping of influenza viruses", *J Clin Microbiol*, 42: 2.173-2.185.
- KLENK, H.D. (2005): "Infection of the endothelium by influenza viruses", *Thromb Haemost*, 94: 262-265.
- KLOPFESCH, R., WERNER, O., MUNDT, E., HARDER, T., TEIFKE, J.P. (2006): "Neurotropism of highly pathogenic avian influenza virus A/Chicken/Indonesia/2003 (H5N1) in experimentally infected pigeons (*Columbia livia f. domestica*)", *Vet Pathol*, 43: 463-470.
- KODIHALLI, S., HAYNES, J.R., ROBINSON, H.L., WEBSTER, R.G. (1997): "Cross-protection among lethal H5N2 influenza viruses induced by DNA vaccine to the hemagglutinin", *J Virol*, 71: 3.391-3.396.
- KOOPMANS, M., WILBRINK, B., CONYN, M. *et al.* (2004): "Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands", *Lancet*, 363: 587-93.
- KUIKEN, T., RIMMELZWAAN, G.F., VAN AMERONGEN, G., OSTERHAUS, A.D. (2003): "Pathology of human influenza A (H5N1) virus infection in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*)", *Vet. Pathol*, 40: 304-310.

- KUIKEN, T., RIMMELZWAAN, G., VAN AMERONGEN, G., BAARS, M., FOUCHIER, R., OSTERHAUS, A. (2004): "Avian H5N1 influenza in cats", *Science*, 306: 241.
- KWON, Y.K., JOH, S.J., KIM, M.C., SUNG, H.W., LEE, Y.J., CHOI, J.G., LEE, E.K., KIM J.H. (2005): "Highly pathogenic avian influenza (H5N1) in the commercial domestic ducks of South Korea", *Avian Pathol*, 34: 367-70.
- LANDMAN, W.J., SCHRIER, C.C. (2004): "Avian influenza: eradication from commercial poultry is still not in sight", *Tijdschr Diergeneeskd*, 129: 782-96.
- LEE, C.W., SENNE, D.A., SUÁREZ, D.L. (2004): "Generation of reassortant influenza vaccines by reverse genetics that allows utilization of a DIVA (Differentiating Infected from Vaccinated Animals) strategy for the control of avian influenza", *Vaccine*, 22: 3.175-3.181.
- LEE, C.W., SUÁREZ, D.L. (2004): "Application of real-time RT-PCR for the quantitation and competitive replication study of H5 and H7 subtype avian influenza virus", *J Virol Methods*, 119: 151-158.
- (2005): "Avian influenza virus: prospects for prevention and control by vaccination", *Anim Health Res Rev*, 6: 1-15.
- LEES, W. (2004): "The 2004 outbreak of highly pathogenic avian influenza (H7N3) in British Columbia", *Cahnet Bull*, 9: 4-10.
- LI, C., YU, K., TIAN, G., YU, D., LIU, L., JING, B., PING, J., CHEN, H. (2005): "Evolution of H9N2 influenza viruses from domestic poultry in Mainland China", *Virology*, 340: 70-83.
- LI, J., CHEN, S., EVANS, D.H. (2001): "Typing and subtyping influenza virus using DNA microarrays and multiplex reverse transcriptase PCR", *J Clin Microbiol*, 39: 696-704.
- LIPATOV, A.S., ANDREANSKY, S., WEBBY, R.J., HULSE, D.J. *et al.* (2005): "Pathogenesis of Hong Kong H5N1 influenza virus NS gene reassortants in mice: the role of cytokines and B- and T-cell responses", *J Gen Virol*, 86: 1.121-1.130
- LIPATOV, A.S., KRAUSS, S., GUAN, Y. *et al.* (2003): "Neurovirulence in mice of H5N1 influenza virus genotypes isolated from Hong Kong poultry in 2001", *J Virol*, 77: 3.816-3.823.
- LIPATOV, A.S., GOVORKOVA, E.A., WEBBY, R.J. *et al.* (2004): "Influenza: emergence and control", *J Virol*, 78: 8.951-8.959.
- LIU, M., WOOD, J.M., ELLIS, T., KRAUSS, S. *et al.* (2003): "Preparation of a standardized, efficacious agricultural H5N3 vaccine by reverse genetics", *Virology*, 314: 580-90.

- LUSCHOW, D., WERNER, O., METTENLEITER, T.C., FUCHS, W. (2001): "Vaccination with infectious laryngotracheitis virus recombinants expressing the hemagglutinin (H5) gene", *Vaccine*, 19 (30): 4.249-59.
- MAINES, T.R., LU, X.H., ERB, S.M. *et al.* (2005): "Avian influenza (H5N1) viruses isolated from humans in Asia in 2004 exhibit increased virulence in mammals", *J Virol*, 79: 11.788-800.
- MANNELLI, A., FERRE, N., MARANGON, S. (2005): "Analysis of the 1999-2000 highly pathogenic avian influenza (H7N1) epidemic in the main poultry-production area in northern Italy", *Prev Vet Med*, 73 (4): 273-285.
- MARANGON, S., CAPUA, I., POZZA, G., SANTUCCI, U. (2004): "Field experiences in the control of avian influenza outbreaks in densely populated poultry areas", *Dev Biol (Basel)*, 119: 155-164.
- MARANGON, S., CAPUA, I. (2005): "Control of avian influenza in Italy: from stamping-out-strategy to emergency and prophylactic vaccination", In: *Proc. Internat. Conf on Avian Influenza*, Paris 2005. OIE, p. 29.
- MEULEMANS, G., CARLIER, M.C., GONZE, M., PETIT, P. (1987): "Comparison of hemagglutination-inhibition, agar gel precipitin, and enzyme-linked immunosorbent assay for measuring antibodies against influenza viruses in Chicken", *Avian Dis*, 31: 560-563.
- MUTINELLI, F., CAPUA, I., TERREGINO, C., CATTOLI, G. (2003): "Clinical, gross, and microscopic findings in different avian species naturally infected during the H7N1 low- and high-pathogenicity avian influenza epidemics in Italy during 1999 and 2000", *Avian Dis*, 47 (Suppl): 844-848.
- MUTINELLI, F., HABLOVARID, H., CAPUA, I. (2003): "Avian embryo susceptibility to Italian H7N1 avian influenza viruses belonging to different lineages", *Avian Dis*, 47 (Suppl): 1.145-1.149.
- NAKAMURA, R.M., EASTERDAY, B.C. (1970): "Studies on swine influenza. III. Propagation of swine influenza virus in explants of respiratory tract tissues from fetal pigs", *Cornell Vet*, 60: 28-34.
- NEUMANN, G., HATTA, M., KAWAOKA, Y. (2003): "Reverse genetics for the control of avian influenza", *Avian Dis*, 47 (3 Suppl): 882-887.
- NG, E.K., CHENG, P.K., NG, A.Y., HOANG, T.L., LIM, W.W. (2005): "Influenza A H5N1 detection", *Emerg Infect Dis*, 11: 1.303-1.305.
- NORMILE, D. (2005): "Avian influenza. China will attempt largest-ever animal vaccination campaign", *Science*, 310: 1.256-1.257.
- OIE. *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*. Chapter 2.1.14. Avian influenza.

- *Terrestrial Animal Health Code*. Chapter 2.7.12, Avian influenza.
- OKAZAKI, K., TAKADA, A., ITO, T. *et al.* (2000): "Precursor genes of future pandemic influenza viruses are perpetuated in ducks nesting in Siberia", *Arch Virol*, 145: 885-93.
- OLSEN, C.W. (2002): "The emergence of novel swine influenza viruses in North America", *Virus Res*, 85: 199-210.
- PANIKER, C.K.J., NAIR, C.M.G. (1970): "Infection with A2 Hong Kong influenza virus in domestic cats", *Bull World Health Organ*, 43: 859-62.
- (1972): "Experimental infection of animals with influenza virus types A and B", *Bull World Health Organ*, 47: 461-3.
- PASICK, J., HANDEL, K., ROBINSON, J. *et al.* (2005): "Intersegmental recombination between the hemagglutinin and matrix genes was responsible for the emergence of a highly pathogenic H7N3 avian influenza virus in British Columbia", *J Gen Virol*, 86 :727-31.
- PAYUNGPORN, S., PHAKDEEWIROT, P., CHUTINIMITKU, L S. *et al.* (2004): "Single-step multiplex reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) for influenza A virus subtype H5N1 detection", *Viral Immunol*, 17: 588-593.
- PERDUE, M.L., GARCÍA, M., SENNE, D., FRAIRE, M. (1997): "Virulence-associated sequence duplication at the hemagglutinin cleavage site of avian influenza viruses", *Virus Res*, 49: 173-186.
- PERDUE, M.L., SUÁREZ, D.L. (2000): "Structural features of the avian influenza virus hemagglutinin that influence virulence", *Vet Microbiol*, 74: 77-86.
- PERDUE, M.L. (2003): "Molecular diagnostics in an insecure world", *Avian Dis*, 47: 1.063-1.068.
- PERKINS, L.E., SWAYNE, D.E. (2002): "Pathogenicity of a Hong Kong-origin H5N1 highly pathogenic avian influenza virus for emus, geese, ducks, and pigeons", *Avian Dis*, 46: 53-63.
- (2003). "Comparative susceptibility of selected avian and mammalian species to a Hong Kong-origin H5N1 high-pathogenicity avian influenza virus", *Avian Dis*, 47 (3 Suppl): 956-967.
- PHIPPS, L.P., ESSEN, S.C., BROWN, I.H. (2004): "Genetic subtyping of influenza A viruses using RT-PCR with a single set of primers based on conserved sequences within the HA2 coding region", *J Virol Methods*, 122: 119-122.
- POTGEITER, L.N.D., STAIR, E.L., MORTON, R.J., WHITENACK, D.L. (1977): "Isolation of swine influenza virus in Oklahoma", *J Am Vet Med Assoc*, 171: 758-760.

- PUZELLI, S., DI TRANI, L., FABIANI, C. *et al.* (2005): "Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003", *J Infect Dis*, 192: 1.318-22.
- ROGERS, S.O., STARMER, W.T., CASTELLO, J.D. (2004): "Recycling of pathogenic microbes through survival in ice", *Med Hypotheses*, 63: 773-7.
- ROHM, C., HORIMOTO, T., KAWAOKA, Y., SUSS, J., WEBSTER, R.G. (1995): "Do hemagglutinin genes of highly pathogenic avian influenza viruses constitute unique phylogenetic lineages?", *Virology*, 209: 664-670.
- SAITO, T., LIM, W., SUZUKI, T. *et al.* (2001): "Characterization of a human H9N2 influenza virus isolated in Hong Kong", *Vaccine*, 20: 125-33.
- SALA, G., CORDIOLI, P., MORENO-MARTIN, A. *et al.* (2003): "ELISA test for the detection of influenza H7 antibodies in avian sera", *Avian Dis*, 47 (Suppl): 1.057-9.
- SCHMIDT, R.C., MAASAB, H.F., DAVENPORT, F.M. (1974): "Infection by influenza A viruses of tracheal organ cultures derived from homologous and heterologous hosts", *J Infect Dis*, 129: 28-36.
- SELLECK, P.W., LOWTHER, S.L., RUSSELL, G.M., HOOPER, P.T. (2003): "Rapid diagnosis of highly pathogenic avian influenza using pancreatic impression smears", *Avian Dis*, 47 (3 Suppl): 1.190-1.195.
- SENNE, D.A., PANIGRAHY, B., KAWAOKA, Y. *et al.* (1996): "Survey of the hemagglutinin (HA) cleavage site sequence of H5 and H7 avian influenza viruses: amino acid sequence at the HA cleavage site as a marker of pathogenicity potential", *Avian Dis*, 40: 425-437.
- SEO, S.H., GOLOUBEVA, O., WEBBY, R., WEBSTER, R.G. (2001): "Characterization of a porcine lung epithelial cell line suitable for influenza virus studies", *J Virol*, 75: 9.517-25.
- SEO, S.H., HOFFMANN, E., WEBSTER, R.G. (2001): "Lethal H5N1 influenza viruses escape host anti-viral cytokine responses", *Nat Med*, 8: 950-954.
- (2004). "The NS1 gene of H5N1 influenza viruses circumvents the host anti-viral cytokine responses", *Virus Res*, 103: 107-113
- SHAFER, A.L., KATZ, J.B., EERNISSE, K.A. (1998): "Development and validation of a competitive enzymelinked immunosorbent assay for detection of type A influenza antibodies in avian sera", *Avian Dis*, 42: 28-34.
- SHORTRIDGE, K.F., ZHOU, N.N., GUAN, Y. *et al.* (1998): "Characterization of avian H5N1 influenza viruses from poultry in Hong Kong", *Virology*, 252 (2): 331-342.
- SIDORENKO, Y., REICHL, U. (2004): "Structured model of influenza virus replication in MDCK cells", *Biotechnol Bioeng*, 88: 1-14.

- SMITH, A.W., SKILLING, D.E., CASTELLO, J.D., ROGERS, S.O. (2004): "Ice as a reservoir for pathogenic human viruses: specifically, caliciviruses, influenza viruses, and enteroviruses", *Med Hypotheses*, 63: 560-6.
- SNYDER, D.B., MARQUARDT, W.W., YANCEY, F.S., SAVAGE, P.K. (1985): "An enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of antibody against avian influenza virus", *Avian Dis*, 29: 136-144.
- SONGSERM, T., AMONSIN, A., JAM-ON, R., SAE-HENG, N. *et al.* (2006): "Fatal avian influenza A H5N1 in a dog", *Emerg Infect Dis*, 12 (11): 1.477-1.747.
- SPACKMAN, E., SENNE, D.A., MYERS, T.J. *et al.* (2002): "Development of a real-time reverse transcriptase PCR assay for type A influenza virus and the avian H5 and H7 hemagglutinin subtypes", *J Clin Microbiol*, 40: 3.256-3.260.
- STECH, J., GARN, H., WEGMANN, M., WAGNER, R., KLENK, H.D. (2005): "A new approach to an influenza live vaccine: modification of the cleavage site of hemagglutinin", *Nat Med*, 11: 683-689.
- STEGEMAN, A., BOUMA, A., ELBERS, A.R. *et al.* (2004): "Avian influenza A virus (H7N7) epidemic in The Netherlands in 2003: course of the epidemic and effectiveness of control measures", *J Infect Dis*, 190: 2.088-2.095.
- STEINHAEUER, D.A. (1999): "Role of hemagglutinin cleavage for the pathogenicity of influenza virus", *Virology*, 258: 1-20.
- STURM-RAMÍREZ, K.M., ELLIS, T., BOUSFIELD, B. *et al.* (2004): "Reemerging H5N1 influenza viruses in Hong Kong in 2002 are highly pathogenic to ducks", *J Virol*, 78: 4.892-901.
- SUÁREZ, D.L., SCHULTZ-CHERRY, S. (2000): "Immunology of avian influenza virus: a review", *Dev Comp Immunol*, 24: 269-283.
- SUÁREZ, D.L., SENNE, D.A., BANKS, J., BROWN, I.H. *et al.* (2004): "Recombination resulting in virulence shift in avian influenza outbreak, Chile", *Emerg Infect Dis*, 10: 693-9.
- SUÁREZ, D.L. (2005): "Overview of avian influenza DIVA test strategies", *Biologicals*, 33: 221-226.
- SWAINE, D.E.; SUÁREZ, D.L. (2000): "Highly pathogenic avian influenza", *Rev Sci Tech Off Int Epiz*, 19: 463-482.
- SWAYNE, D.E., BECK, J.R., MICKLE, T.R. (1997): "Efficacy of recombinant fowl poxvirus vaccine in protecting chicken against a highly pathogenic Mexican-origin H5N2 avian influenza virus", *Avian Dis*, 41: 910-922.
- SWAYNE, D.E., BECK, J.R., PERDUE, M.L., BEARD, C.W. (2001): "Efficacy of vaccines in chicken against highly pathogenic Hong Kong H5N1 avian influenza", *Avian Dis*, 45: 355-365.

- SWAYNE, D.E., SUÁREZ, D.L., SCHULTZ-CHERRY, S. *et al.* (2003): "Recombinant paramyxovirus type 1-avian influenza-H7 virus as a vaccine for protection of Chicken against influenza and Newcastle disease", *Avian Dis*, 47 (Suppl): 1.047-1.050.
- SWAYNE, D.E., SUÁREZ, D.L. (2000): "Highly pathogenic avian influenza", *Rev Sci Tech Off Int Epiz*, 19: 463-468.
- THANAWONGNUWECH, R., AMONSIN, A., TANTILERTCHAROEN, R. *et al.* (2005): "Probable tiger-to-tiger transmission of avian influenza H5N1", *Emerg Infect Dis*, 11: 699-701.
- TIAN, G., ZHANG, S., LI, Y., BU, Z. *et al.* (2005): "Protective efficacy in Chicken, geese and ducks of an H5N1-inactivated vaccine developed by reverse genetics", *Virology*, 341: 153-162.
- TUMPEY, T.M., ÁLVAREZ, R., SWAYNE, D.E., SUÁREZ, D.L. (2005): "Diagnostic approach for differentiating infected from vaccinated poultry on the basis of antibodies to NS1, the nonstructural protein of influenza A virus", *J Clin Microbiol*, 43: 676-683.
- VAN DER GOOT, J.A., KOCH, G., DE JONG, M.C., VAN BOVEN, M. (2005): "Quantification of the effect of vaccination on transmission of avian influenza (H7N7) in Chickens", *Proc Natl Acad Sci USA*, 102: 18.141-18.146.
- WALKER, J.A., KAWAOKA, Y. (1993): "Importance of conserved amino acids at the cleavage site of the haemagglutinin of a virulent avian influenza A virus", *J Gen Virol*, 74: 311-4.
- WEBBY, R.J., ROSSOW, K., ERICKSON, G., SIMS, Y., WEBSTER, R. (2004): "Multiple lineages of antigenically and genetically diverse influenza A virus co-circulate in the United States swine population", *Virus Res*, 103: 67-73.
- WEBSTER, R.G., BEAN, W.J., GORMAN, O.T., CHAMBERS, T.M., KAWAOKA, Y. (1992): "Evolution and ecology of influenza A viruses", *Microbiol Rev*, 56: 152-179.
- WEBSTER, R.G. (1998): Influenza: "An emerging disease", *Emerg Infect Dis*, 4: 436-441.
- WEBSTER, R.G., PEIRIS, M., CHEN, H., GUAN, Y. (2006): "H5N1 outbreaks and enzootic influenza", *Emerg Infect Dis*, 12: 3-8.
- WHO Expert Committee (1980): "A revision of the system of nomenclature for influenza viruses: a WHO Memorandum", *Bull. WHO*, 58: 585-591.
- WHO Global Influenza Program Surveillance Network. (2005): "Evolution of H5N1 avian influenza viruses in Asia", *Emerg Infect Dis*, 11: 1.515-21.
- WHO. (2005): "Manual on animal influenza diagnosis and surveillance". En: <http://www.wpro.who.int/NR/rdonlyres/EFD2B9A7-2265-4AD0-BC98-97937B4FA83C/0/manualonanimalaidiagnosisandsurveillance.pdf>.

- WITT, C.J., MALONE, J.L. (2005): "A veterinarian's experience of the spring 2004 avian influenza outbreak in Laos", *Lancet Infect Dis*, 5: 143-5.
- WOOLCOCK, P.R., MCFARLAND, M.D., LAI, S., CHIN, R.P. (2001): "Enhanced recovery of avian influenza virus isolates by a combination of chicken embryo inoculation methods", *AVIAN Dis*, 45: 1.030-1.035
- XU, C., FAN, W., WEI, R., ZHAO, H. (2004): "Isolation and identification of swine influenza recombinant A/Swine/Shandong/1/2003 (H9N2) virus", *Microbes Infect*, 6: 919-925.
- YUEN, K.Y., CHAN, P.K., PEIRIS, M. *et al.* (1998): "Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus", *Lancet*, 351: 467-471.
- ZHOU, E.M., CHAN, M., HECKERT, R.A., RIVA, J., CANTIN, M.F. (1998): "Evaluation of a competitive ELISA for detection of antibodies against avian influenza virus nucleoprotein", *Avian Dis*, 42: 517-522.
- Zhou, N., He, S., Zhang, T., Zou, W., Shu, L., Sharp, G.B., Webster, R.G. (1996): "Influenza infection in humans and pigs in southeastern China", *Arch Virol*, 141 (3-4): 649-61.

3.2 Influenza Porcina

Entre los mamíferos, el cerdo es la especie que tiene mayor receptividad a la infección por virus influenza tipo A excluyendo al hombre. Experimentalmente, el cerdo es receptivo a la infección experimental con todos los subtipos de virus influenza A aviáres.

En el ganado porcino, la influenza es una infección respiratoria aguda que, en granjas de cerdos sin inmunidad, se caracteriza principalmente por un comienzo súbito, afectando en 24-48 horas a todo el grupo de cerdos, y un cuadro de postración, fiebre elevada y disnea. Si no hay complicaciones bacterianas secundarias, la enfermedad dura de 7 a 10 días y la recuperación del cuadro clínico es rápida. En granjas con inmunidad el cuadro es menos específico y a veces solo se observa un aumento de problemas respiratorios. También son frecuentes las infecciones subclínicas.

Las infecciones naturales están causadas por virus H1N1, H3N2 y H1N2. Entre ellos están los virus H1N1 clásicos de la influenza porcina, virus H1N1 similares a los aislados de aves, virus H1N2 con la H1 similar a la de las cepas H1N1 humanas y virus H3N2 antigénicamente similares a cepas humanas

Historia

La enfermedad se describió por primera vez en 1918 coincidiendo con la gran pandemia humana denominada “gripe española” en Iowa por J.S. Koen, un veterinario del Ministerio de Agricultura de Estados Unidos que observó que los cuadros clínicos en los cerdos y en el hombre eran muy similares.

Shope aisló e identificó el virus en 1931 y más tarde estudió la inmunidad, la transmisión, la adaptación a animales de laboratorio, sus relaciones con otros virus influenza y el mantenimiento de la enfermedad en la naturaleza, incluyendo la hipótesis del mantenimiento del virus durante los periodos interepizoóticos en parásitos como *Metastrongylus apri* o en lombrices de tierra, que son los hospedadores intermediarios de *M. apri* (ver capítulo de Historia).

Hasta muchas décadas después no apareció en cerdos un virus diferente. En 1998 emergió un virus H3N2 recombinante que más tarde se recombinó a su vez con el virus H1N1 porcino “clásico” originando un nuevo virus de subtipo H1N2. Ya en 2002 hubo una nueva recombinación y apareció una cepa recombinante de subtipo H1N1 con genes internos de origen aviar.

Distribución e incidencia

La infección y la enfermedad se han mantenido sin cambios significativos en Estados Unidos durante muchos años. En este país, la prevalencia de la influenza es elevada, y pueden detectarse anticuerpos en un porcentaje de alrededor del 20-30% de los cerdos de cebo, que puede llegar hasta el 40% en los reproductores debido a su vida más prolongada.

Hasta 1975 la influenza porcina era una enfermedad con una prevalencia elevada solo en Norteamérica aunque existen descripciones esporádicas en otros países, especialmente en Europa. A partir de esta fecha, empieza a describirse clínicamente la enfermedad y a comprobarse serológicamente que tiene una prevalencia notable en muchos otros países, principalmente europeos y asiáticos.

En 1976 se describió en Italia el primer brote europeo que fue causado por un virus muy similar al virus clásico H1N1 y que probablemente fue introducido en Italia con un envío de cerdos procedentes de Estados Unidos. En 1979 la enfermedad se describió en Bélgica. El virus aislado era similar al virus clásico H1N1 americano pero diferente de él porque la hemaglutinina era similar a la H1 aviar y es probable que se transmitiera a los cerdos a partir de patos.

Estos virus “aviares” tenían mayor capacidad infectante y mayor virulencia que el virus clásico de la influenza porcina americano y se distribuyeron ampliamente en Europa, describiéndose a continuación la enfermedad en todos los países europeos, entre ellos España, con focos con una alta incidencia y fuertes pérdidas económicas. Actualmente, el virus porcino clásico H1N1 ha sido reemplazado en la mayoría de los países por las variantes de tipo aviar.

En el Reino Unido hasta 1986 la influenza porcina tenía una prevalencia moderada y estaba causada por cepas similares a la cepa clásica americana. En 1992 aumentó considerablemente el número de focos y se aisló un virus que, aunque era del subtipo H1N1, era diferente a las cepas anteriores y similar a las cepas de origen aviar que llevaban diez años circulando en los cerdos de Europa continental.

En 1968 surgió en Asia el virus H3N2 que se distribuyó en todo el mundo en el hombre causando la pandemia que se denominó “gripe asiática”. Poco después se aislaron virus H3N2 en el cerdo en Asia y virus similares circularon en Europa durante la década de 1970, aunque no se describieron brotes causados por ellos hasta 1984 en Bélgica.

Actualmente circulan en Norteamérica virus H1N1 “clásicos”, virus H1N1 más “modernos” (de origen aviar) y virus H3N2, si bien la prevalencia de este subtipo es baja.

En Asia se han descrito focos de influenza en numerosos países desde la década de 1970. En Taiwan se describieron casos originados por virus H1N1 similares al virus

clásico americano tras la introducción de cerdos reproductores desde Estados Unidos. En China se han aislado con frecuencia de cerdos virus del subtipo H1N1 similares a los virus porcinos clásicos y también virus H3N2 en los que la H3 era similar a la H3 humana. En Japón se han aislado de cerdos virus de origen porcino y humano H1N1, virus de origen humano H3N2 y un recombinante H1N2 con la H1 de un linaje de virus porcino reciente y la N2 de un linaje más antiguo.

Etiología

Los tres subtipos de virus influenza aislados cerdos con mayor frecuencia en todo el mundo son el virus clásico porcino H1N1, el virus H1N1 similar a virus aviares y el virus H3N2 similar a virus humanos aunque también se aíslan cepas H1N2.

Durante 80 años solo era endémica en Norteamérica la cepa “clásica” H1N1 que era un recombinante triple que contenía genes de cepas porcinas, aviares y humanas. En 1998 emergió una cepa H3N2 que procedía de las cepas humanas que causaron la pandemia denominada “gripe asiática” de 1968.

En 1994 se aisló por primera vez en Gran Bretaña un virus recombinante H1N2 que parece ser una combinación de la H1 de un virus H1N1 humano de principios de la década de 1980 y la N2 del virus porcino H3N2. También se aislaron posteriormente, en 1999, virus porcinos H3N2 en Norteamérica.

A finales del año 2002 hubo una nueva recombinación de virus influenza porcinos cuando tanto el gen de la HA como el de la NA del virus porcino H3N2 fueron reemplazados por los genes de la H1 y de la N1 del virus clásico creando una nueva cepa recombinante de subtipo H1N1 con los genes internos de la polimerasa A (PA) y de la polimerasa B2 (PB2) de origen aviar.

Una característica de los virus influenza porcinos es las cepas que se han aislado en el cerdo que no han manifestado grandes cambios en muchos años. Esto puede ser debido a que los cerdos son animales de vida corta, unos 6 meses y además las vacunas contra la influenza porcina no se emplean masivamente, al menos en Europa. Por ambas razones, los virus influenza porcinos no han sufrido una presión de selección mediante anticuerpos significativa, ya que estos virus pueden infectar constantemente a los animales jóvenes receptivos en las granjas.

Los virus H1N1 clásico y el similar a virus aviares se han mantenido en el cerdo sin sufrir cambios significativos desde los primeros aislamientos, aunque se aisló en 1993 una cepa con ligeras variaciones en la hemaglutinina. Los virus porcinos H3N2 son algo menos estables y algunas cepas tienen pequeñas variaciones antigénicas cuando se comparan con cepas más antiguas.

Se ha considerado clásicamente que el cerdo podría servir de “coctelera” para la recombinación de cepas humanas de virus con cepas aviares dando lugar así a nuevas

cepas de virus que podrían originar pandemias. Se han aislado virus H1N1 recombinantes de cepas aviarias y humanas en cerdos criados en condiciones comerciales y en niños que vivían cerca de ellos y también se han encontrado recombinantes H1N2 en Europa y en Asia. En el Reino Unido se han aislado virus de los subtipos H3N1 y H1N7. Excepto los virus H1N2, estos recombinantes no se han extendido en el cerdo.

Distribución e incidencia

La influenza porcina tiene una distribución mundial si bien la prevalencia varía entre unos continentes y otros y entre unos países y otros siendo también diferente entre regiones e incluso entre granjas de un mismo país. También es variable la distribución de los distintos subtipos del virus.

En Europa cocirculan constantemente y con una frecuencia elevada en algunas zonas cepas H1N1 similares a las aviarias y cepas H3N2 que son enzoóticas en algunas zonas de alta densidad porcina.

Los estudios serológicos han mostrado que la prevalencia de cepas H1N1 y H3N2 es del 51% y 55% en Alemania, del 60% y del 30% en Holanda y del 92% y del 57% en Bélgica. En España a final de la década de 1980 se detectaron anticuerpos contra estos virus en el 73% y el 62% de los cerdos respectivamente.

Epidemiología

La influenza porcina en Europa y Estados Unidos era una infección típica de los meses en los que comienza el frío, es decir, de finales del otoño y comienzo del invierno, pero el virus circula durante todo el año. A medida que la producción se ha intensificado, la estacionalidad de la enfermedad ha ido disminuyendo aunque aún es más frecuente en invierno. En Estados Unidos la mayor incidencia se da entre octubre y diciembre en los estados del centro y del norte, mientras que en los del sur solamente hay un leve incremento en primavera.

En el cerdo, la influenza es una infección puramente respiratoria. Los cerdos infectados eliminan virus en gran cantidad (más de 10^7 partículas infecciosas por ml) en las secreciones nasales durante la fase aguda de la enfermedad y este virus se transmite a los cerdos receptivos mediante los aerosoles que eliminan los cerdos infectados.

Es fácil de conseguir la infección experimental mediante la inoculación de virus en la cavidad nasal o mediante el empleo de aerosoles de partículas de pequeño tamaño. Los cerdos receptivos en contacto con cerdos infectados experimentalmente se infectan fácilmente por contacto naso-nasal. Hay también una transmisión aerógena que lleva el virus a mayor distancia vehiculado en las gotas de secreciones respiratorias de menor tamaño.

La forma más fácil de infectarse una granja es por introducción de cerdos infectados y en muchas ocasiones, el primer brote de influenza porcina en una granja está relacionado con la entrada de animales, como reproductores de reposición en granjas de ciclo completo o con la llegada de lechones nuevos al cebadero. Muchos de estos cerdos infectados tienen infecciones subclínicas, lo que hace más difícil su detección.

Una vez que el virus infecta una granja, puede haber una circulación continua y hacerse enzoótico mientras en la misma vaya habiendo cerdos receptivos. Así, en granjas de ciclo completo, el virus puede infectar a los lechones que van naciendo constantemente cuando la inmunidad materna ha disminuido lo suficiente.

En ocasiones, el virus influenza desaparece tras el brote inicial y, si la granja vuelve a infectarse al cabo del tiempo, la enfermedad afecta a los cerdos reproductores sin inmunidad y a los lechones y cerdos de cebo. En los cebaderos o en los puntos que se manejan todo dentro-todo fuera en los sistemas de producción en puntos múltiples, el virus desaparece con el vaciado de las instalaciones pero puede volver a introducirse con nuevos cerdos infectados.

No hay pruebas de que haya cerdos que se mantengan como portadores del virus de la influenza sino que el virus en períodos interepizoóticos se mantiene mediante la disponibilidad continua de cerdos receptivos.

En zonas enzoóticas la mayoría de las granjas acaban siendo infectadas y la mayor parte de las camadas nacen de cerdas con algún grado de inmunidad que transmiten a sus lechones a través del calostro. Los anticuerpos calostrales, que el lechón recibe de la madre, van disminuyendo a lo largo del tiempo hasta que, por debajo de un título dado, siguen protegiendo a los lechones de la enfermedad pero este título ya no es suficiente para protegerlos de la infección. Esto permite una circulación continua de virus, ya que los lechones se infectan y eliminan virus en presencia de un título bajo de anticuerpos maternos.

En los cebaderos que se llenan con lechones de muchas procedencias, es frecuente que haya algunos lechones portadores de virus que infectarán al resto en un plazo de tiempo más o menos largo en dependencia de circunstancias como el número original de infectados, el tamaño del grupo, las condiciones de alojamiento, la ventilación y la presencia de otras enfermedades.

La característica epidemiológica más típica de la influenza porcina es que origina brotes explosivos. En condiciones de campo, especialmente en cerdos de cebo sin inmunidad, la enfermedad afecta en unos días a prácticamente todos los cerdos alojados en la misma nave y va pasando a las naves contiguas. No obstante a veces los granjeros han observado algunos signos de la enfermedad en algunos cerdos 4 ó 5 días antes.

La transmisión aerógena hace que la enfermedad afecte a muchas explotaciones cuando aparece en zonas con alta densidad de granjas causando epidemias explosivas como ha sucedido en toda Europa. En la Bretaña francesa, el primer brote apareció en diciembre de 1981 y en septiembre de 1982 la enfermedad se había extendido al 70% de las granjas afectando a unos 4 millones de cerdos.

Los estudios serológicos demuestran que son frecuentes las infecciones concurrentes de virus influenza H1N1 y H3N2 y de estos virus con el coronavirus respiratorio porcino y con el virus del Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino.

En España desde mediados de la década de 1980 se ha comprobado la circulación de virus de subtipos H1N1 y H3N2 y se han aislado las cepas correspondientes de cerdos con cuadros respiratorios agudos. Los estudios serológicos realizados en las décadas de 1980 y de 1990 han demostrado que la prevalencia de la infección por ambos subtipos es elevada, siendo mayor para el subtipo H1N1.

En este mismo año 2006 se ha publicado un estudio en el que se han seleccionado granjas españolas de zonas de alta densidad, siguiendo los criterios del "*European Surveillance Network for Influenza in Pigs*", en las que no se había realizado vacunación contra la influenza. Mediante el análisis serológico, se comprobó que el 17% de las granjas no estaban infectadas, en un 9% había cerdos con anticuerpos solo contra el virus de subtipo H1N1, en un 20% se detectaban anticuerpos solo contra virus H3N2 y en un 21% había cerdos con anticuerpos contra el virus H1N2. Por otra parte, el 6% de las granjas tenían anticuerpos contra el virus H1N1 y contra el H3N2, en otro 6% se encontraron anticuerpos contra el virus H3N2 y contra el H1N2, en el 5% se encontraron anticuerpos contra el virus H1N1 y contra el virus H1N2 y en un 16% se detectaban anticuerpos contra los tres subtipos del virus.

Además, de las muestras de pulmones de cerdos con problemas respiratorios se aislaron 9 cepas de virus H1N1, 12 cepas del subtipo H3N2 y una cepa del subtipo H1N2. El análisis genético del virus H1N2 aislado indica que es similar a virus H1N2 aislados en Francia e Italia desde finales de 1990 y que probablemente fue introducido en el continente europeo desde el Reino Unido.

Estos datos demuestran que la influenza porcina es enzoótica en España al menos en las zonas de alta densidad de explotaciones. Esta alta densidad facilita el contagio de unas granjas a otras y dificulta el control de la influenza.

TRANSMISIÓN INTERESPECÍFICA

Los datos filogenéticos indican que las aves acuáticas son el origen evolutivo de todos los linajes de virus influenza A en mamíferos sin embargo solo los virus de subtipos H1, H3, N1 y N2 han establecido linajes estables y circulan en las poblaciones porcinas.

Los virus influenza predominantes en cerdos tanto en Norteamérica como en el resto del mundo han sido H1N1 y estos virus también se han aislado de jabalíes y se ha descrito varias veces la transmisión a pavos domésticos.

TRANSMISIÓN DE VIRUS INFLUENZA HUMANOS AL CERDO

Los cerdos pueden infectarse con virus humanos. Poco después de la aparición en el hombre de la cepa de la “gripe asiática” de subtipo H3N2 A/Hong Kong/68, se aisló un virus muy similar en cerdos en Taiwán y más tarde se han encontrado en cerdos de diferentes países sobre todo asiáticos y europeos, entre ellos en España, diversas variantes de virus humano del mismo subtipo. El aislamiento de virus H3N2 en cerdos ha sido mucho menos frecuente en Estados Unidos, pero la introducción en la población porcina de una cepa H3N2 de origen humano ha sido probablemente un factor crucial en la emergencia de los virus recombinantes que ahora tienen una prevalencia elevada en Norteamérica.

Aunque los virus influenza H3N2 del cerdo experimentan deriva genética, esta es relativamente pequeña comparada con la que tienen los mismos virus que infectan al hombre. No obstante, se han continuado aislando cepas de subtipo H3N2 en el cerdo años después de su desaparición como cepas epidémicas para la población humana. Por ejemplo, la cepa A/Port Chalmers/1/73(H3N2) ha circulado y causado enfermedades en cerdos en Europa hasta 2001.

El posible paso de estas cepas al hombre preocupa a las autoridades sanitarias ya que podrían infectar a la población más joven que no ha tenido contacto previo con cepas similares.

TRANSMISIÓN DE VIRUS INFLUENZA AVIARES AL CERDO

Experimentalmente se ha demostrado que los cerdos pueden infectarse con todos los subtipos de virus influenza de origen aviar y también se han descrito numerosos casos de transmisión natural de virus influenza desde las aves al cerdo.

En China se han detectado en el cerdo anticuerpos contra virus aviares de subtipos H4, H5 y H9 y en Asia se han aislado virus aviares H1N1, H3N2 y H9N2. En Canadá se han aislado virus H1N1, H3N3 y H4N6.

En el cerdo, las infecciones por virus H1N1 son las más frecuentes y, entre las cepas H1N1 que infectan a esta especie, muchas son de origen aviar. La infección de cerdos con estos virus influenza H1N1 de origen aviar se ha descrito en al menos tres ocasiones. La mejor documentada es la introducción de virus aviares H1N1 en la población porcina europea en 1979. Estos virus aviares infectaron a un porcentaje muy alto de las granjas porcinas europeas y aún hoy día siguen

siendo los que tienen mayor prevalencia en cerdos en Europa. Los virus porcinos H1N1 de origen aviar han experimentado deriva antigénica y han infectado a pavos en varias ocasiones.

TRANSMISIÓN DE VIRUS INFLUENZA PORCINOS AL HOMBRE

Durante mucho tiempo se especuló sobre el potencial de los cerdos como fuentes de virus influenza para el hombre y, por tanto, con su posible papel como vectores de la influenza al hombre.

Los virus influenza son específicos de especie aunque pueden infectar a especies diferentes de aquellas de las que proceden. Solo hay unos pocos casos documentados de transmisión de virus influenza desde el cerdo al hombre y, especialmente a niños, y en la mayor parte de las ocasiones las personas infectadas no han transmitido la infección a otras o esta transmisión ha sido muy limitada. Parece que los virus influenza porcinos no logran transmitirse habitualmente de una forma eficaz en la población humana.

El caso mejor documentado es el incidente de New Jersey en Estados Unidos. En enero de 1976 apareció un brote de influenza que afectó a más de 200 soldados reclutas de Fort Dix (New Jersey, USA) de los que se aisló un virus que se denominó A/New Jersey/8/76 que tenía el subtipo H1N1 y que era muy similar a las cepas porcinas de este subtipo. La mayoría de las infecciones fueron subclínicas y solo hubo una epidemia local de influenza. Aunque se hicieron investigaciones epidemiológicas muy amplias e intensas, no se pudieron encontrar cerdos infectados que pudieran haber sido la fuente de virus en el brote y se especuló con que era una nueva cepa epidémica de influenza y quizá una reaparición del virus que había causado la pandemia de 1918.

En noviembre del mismo año se aisló un virus H1N1 en Winsconsin de un granjero cuyos cerdos habían tenido influenza previamente. Se aislaron virus influenza H1N1 idénticos del granjero y de hisopos nasales de los cerdos. El virus no se contagió desde el granjero al resto de los miembros de su familia pero dos semanas después hubo otro caso de influenza en un niño de 14 años de una granja que estaba a 100 Km de la anterior. El virus se aisló del niño y de los cerdos y se comprobó que el niño había contagiado al menos a un compañero de colegio.

Tras estos primeros casos, se aislaron virus H1N1 en repetidas ocasiones de personas que habían tenido contacto con cerdos en diferentes partes de Estados Unidos y en Europa y que, en algunos casos, habían padecido neumonías graves e incluso fatales. También hubo dos casos que causaron una enfermedad leve en dos personas que se contagiaron con virus porcino H1N1 mientras estaban realizando infecciones experimentales

En investigaciones seroepidemiológicas recientes se ha encontrado una prevalencia mayor de anticuerpos contra virus H1N1 en personas que estaban en contacto con cerdos que en aquellas que no lo estaban, pero es difícil diferenciar entre los anticuerpos contra virus H1N1 que induce la infección del hombre con virus humanos y con virus porcinos.

En 1993 se aislaron de niños en Holanda virus H3N2 que probablemente tenían origen porcino.

Los casos documentados de transmisión de virus influenza desde el cerdo al hombre indican el potencial zoonótico de los virus influenza porcinos y el papel potencial que podrían desempeñar los cerdos en la transmisión de cepas pandémicas al hombre.

Entre los mamíferos, el cerdo es el animal más receptivo a la infección con virus influenza de origen aviar. Clásicamente se ha considerado al cerdo como la “cocalera” necesaria para que se produjera la adaptación necesaria de las cepas de origen aviar antes de que estas llegaran al hombre, pero esta hipótesis ha sido descartada. En la situación actual está claramente demostrado que la cepa aviar altamente patógena H5N1 ha pasado directamente desde las aves al hombre sin ninguna intervención epidemiológica de la especie porcina.

China es el mayor productor de ganado porcino del mundo, con un censo de alrededor de 470 millones de cabezas y con una densidad tanto de cerdos como de aves especialmente elevada en la provincia de Guandong que es el origen de las cepas H5N1. En las condiciones de producción chinas, la convivencia entre cerdos, aves y personas es habitual y muy estrecha. A pesar de ello, el virus aviar H5N1 solo ha sido detectado ocasionalmente en cerdos en este país. En estos casos, la transmisión entre cerdos parece ser mínima. Por tanto, hasta ahora, el cerdo no tiene importancia epidemiológica en la transmisión de este virus al hombre.

Hay que tener en cuenta que el censo de ganado porcino en el mundo es muy elevado, la prevalencia de la influenza en el cerdo es también alta y diariamente conviven cientos de miles de personas con cerdos y no obstante no ha habido demasiados casos de transmisión de virus influenza desde el cerdo al hombre. Por otro lado, la posibilidad demostrada de transmisión de virus influenza desde el cerdo al hombre es un motivo de preocupación y debe ser considerada e investigada en profundidad.

Patogenia

La influenza en el cerdo es una infección que afecta exclusivamente al aparato respiratorio. El virus replica en las células epiteliales de todo el tracto respiratorio, desde la nariz hasta los alveolos pulmonares, aunque los pulmones son el órgano diana principal.

La infección del cerdo se consigue experimentalmente con facilidad mediante aerosoles o utilizando las vías intranasal o intratraqueal. Sin embargo, para reproducir experimentalmente la enfermedad es necesario utilizar la vía intratraqueal e inocular dosis elevadas de virus (10^8 dosis infectante embrión de pollo 50%). Utilizando aerosoles o la vía intranasal solo se consigue reproducir una enfermedad leve o causar una infección subclínica.

Los virus influenza tienen un tropismo específico por las células del epitelio bronquiolar y alveolar y no se han detectado diferencias en los puntos de replicación entre diferentes cepas de virus influenza porcinas. En las células del epitelio bronquiolar se detecta antígeno vírico por inmunofluorescencia ya a las dos horas postinfección y más tarde pueden estar infectadas prácticamente todas las células de este epitelio. También puede detectarse antígeno en los septos alveolares a las cuatro horas postinfección y a las 24 horas se pueden observar numerosas células fluorescentes en los alveolos y en los conductos alveolares.

Además, se ha aislado virus en la mucosa nasal, las tonsilas, la tráquea, los ganglios linfáticos traqueobronquiales

La infección causa necrosis de las células alveolares infectadas y migración de neutrófilos hacia el pulmón que obstruyen las vías aéreas y lesionan el pulmón al liberar sus enzimas. La gravedad de la enfermedad está determinada por la cantidad de virus que alcanza el pulmón y por la replicación de virus en éste, que puede alcanzar títulos muy elevados por gramo de tejido, así como por la liberación consiguiente de mediadores de la inflamación por el cerdo.

La lesión celular directa causada por los virus influenza se ha atribuido a la apoptosis originada por la NA y las proteínas PB1F2, sin embargo las citoquinas proinflamatorias que produce el cerdo durante las fases agudas de la infección probablemente tienen un papel fundamental en la patógenia. En infecciones experimentales por vía intratraqueal y cuando los signos clínicos son más graves se han encontrado en el pulmón niveles muy elevados de interferón α , del factor de necrosis tumoral α y de las interleuquinas 1 y 6 al mismo tiempo que se alcanzan los títulos máximos de virus y la máxima infiltración de neutrófilos. Estas citoquinas causan inflamación y alteración de la función pulmonar, fiebre, anorexia y malestar. Por el contrario, las infecciones experimentales intranasales subclínicas o clínicamente leves en las que no hay títulos elevados de virus en el pulmón, no se encuentran niveles elevados de estas citoquinas.

En algunas ocasiones se ha aislado virus del suero de los cerdos afectados, si bien la viremia es de corta duración. Tras la infección el virus desaparece rápidamente. No es posible detectar virus a los 7 días de la infección ni en el pulmón ni en otros tejidos del aparato respiratorio.

Cuadro clínico

En los cerdos son muy frecuentes las infecciones subclínicas por virus influenza y es habitual detectar anticuerpos contra el virus en cerdos de cebo que no han padecido ningún cuadro clínico. El desarrollo de infecciones subclínicas depende de diversos factores como la presión de infección, las condiciones de alojamiento, el estado inmunitario y la edad de los animales, así como de la presencia o ausencia de otros agentes infecciosos.

Por otra parte, el virus de la influenza porcina es un patógeno primario del cerdo y puede producir enfermedad y lesiones pulmonares por sí solo. Las enfermedades causadas por virus H1N1 y las causadas por virus H3N2 son clínicamente idénticas y ambos virus se han aislado en brotes respiratorios agudos en distintos países europeos.

Lo más característico del cuadro clínico de la influenza en las granjas con cerdos sin inmunidad y totalmente receptivos es que es una enfermedad de grupo que en poco tiempo afecta prácticamente a prácticamente el 100% de los cerdos con un cuadro muy llamativo. Aunque la morbilidad es muy elevada, la mortalidad raramente supera el 1%, salvo que haya complicaciones por otras enfermedades respiratorias concurrentes.

Cuando aparece en una granja, es habitual que el granjero que desconoce la influenza avise inmediatamente al veterinario pensando que se encuentra ante una enfermedad extremadamente grave.

El cuadro clínico se observa sobre todo en los cerdos de cebo y es una enfermedad más frecuente en los meses más fríos del invierno aunque en climas continentales también aparece con frecuencia en otoño y en primavera cuando las diferencias de temperatura entre el día y la noche son más elevadas y puede aparecer durante todo el año.

El comienzo es súbito y explosivo. Tras un período de incubación de 1 a 3 días, todos los cerdos enferman casi a la vez. Hay una postración marcada con una anorexia casi completa. Los cerdos se mantienen amontonados y tumbados todo el día con una inactividad total y solo se mueven si se les obliga mucho. Frecuentemente se tumban sobre el esternón abriendo las extremidades anteriores en una posición ortopneica.

Los signos clínicos más específicos son respiratorios. Los cerdos tienen una disnea muy llamativa, respiran con dificultad, con la boca abierta, y tienen una respiración abdominal muy marcada. Hay además estornudos seguidos de una tos fuerte y profunda a veces paroxística cuando se les obliga a moverse que es lo que más suele alarmar a los granjeros, ya que les parece que el cerdo va a morir inmediatamente tosiendo. Además hay fiebre de 40,5 a 41,5°C.

También se observa rinitis con descarga nasal y conjuntivitis con lacrimación. Es muy típico que se formen unos surcos negros que parten del lacrimal, al pegarse el polvo sobre la secreción que causa la conjuntivitis y la consiguiente lacrimación.

La recuperación empieza a los 5-7 días y es tan rápida como el desencadenamiento del cuadro clínico, de forma que los animales parecen sanar de golpe y vuelven a consumir la cantidad de pienso normal.

Las pérdidas que origina la influenza son indirectas ya que la mortalidad es baja y se deben sobre todo a que la anorexia hace que los cerdos paren de comer y, en consecuencia, de crecer y pierdan peso. La parada del crecimiento puede durar de 5 a 8 días y la pérdida de peso ser de hasta 8-10 kg.

La mortalidad es baja en las infecciones puras, pero puede verse aumentada muy considerablemente cuando los cerdos afectados padecen infecciones concurrentes. En ocasiones la influenza no causa cuadro clínico, pero es el origen de una enfermedad multifactorial en la que actúan otros patógenos respiratorios. Se considera un participante en el complejo respiratorio porcino, en el que se encuentran con frecuencia junto al virus influenza otros agentes como *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis*, *Streptococcus suis* tipo 2 o *Bordetella bronchiseptica*.

Cuando el virus influenza origina cuadro clínico, éste puede verse complicado considerablemente por la participación de una o más de las bacterias citadas. En estas infecciones complicadas el cuadro clínico puede ser mucho más grave, la duración de la enfermedad más larga y la mortalidad puede llegar a superar el 15%.

También puede haber complicaciones por la presencia de otros virus respiratorios como el virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino (SRRP) o el coronavirus respiratorio porcino (CVRP) junto al virus de la influenza. Experimentalmente se ha comprobado que en las infecciones mixtas con el virus del SRRP hay fiebre, signos respiratorios y retraso del crecimiento que son más graves que cuando participa un solo virus. La prevalencia de infecciones en las que participan estos otros virus junto al virus de la influenza es muy elevada en los cebaderos intensivos de todo el mundo. En estos casos se observa un cuadro menos característico que afecta a un porcentaje de cerdos que llega al 50% con signos respiratorios, anorexia y fiebre y que causa pérdidas directas elevadas por la mortalidad, la disminución del rendimiento y la medicación.

En las granja en las que se ha vacunado o bien cuando han sufrido brotes anteriores de influenza, la mayor parte de los reproductores tienen un cierto grado de inmunidad y sus camadas permanecen protegidas por la inmunidad materna. Cuando el virus reinfecta estas granjas, frecuentemente la enfermedad se observa en el cebo en cerdos que pesan más de 50 kg y tienen alrededor de 18 semanas de edad.

Ocasionalmente se describen también alteraciones reproductivas como abortos, infertilidad, partos prematuros y camadas cortas asociados a brotes de influenza así como aumento de los problemas en los lechones recién nacidos. Dado que en raras ocasiones se ha descrito que el virus influenza afecte al aparato reproductivo del cerdo, es posible que los signos reproductivos observados estén causados indirectamente por el deterioro del estado general que causa la enfermedad en los cerdos reproductores.

Lesiones

Macroscópicamente las lesiones que causa la influenza en infecciones puras son las típicas de una neumonía vírica y su gravedad suele estar relacionada con la de los signos clínicos que manifiestan los cerdos afectados.

Es característico observar zonas de consolidación de color rojo oscuro, con una consistencia mayor de lo normal y con edema interlobular, claramente separadas del tejido sano. Las lesiones se localizan principalmente en los lóbulos apical y cardíaco. El porcentaje de tejido pulmonar afectado es variable y, en los casos más graves, puede superar el 50%. Los ganglios bronquiales y mediastínicos están inflamados y las vías aéreas pueden estar más o menos llenas de exudado fibrinoso con algo de sangre. Estas lesiones pueden estar enmascaradas o confundidas con lesiones de infecciones bacterianas secundarias que son frecuentes en las condiciones de campo.

Histológicamente se observa atelectasia alveolar, neumonía intersticial y enfisema. Hay degeneración y necrosis del epitelio pulmonar y los septos alveolares están engrosados e infiltrados de linfocitos, histiocitos y células plasmáticas. Los bronquios y bronquiolos están llenos de células inflamatorias, principalmente neutrófilos y de células necróticas y hay descamación y necrosis de su capa epitelial y hay una hiperemia variable con infiltración celular peribronquial y perivascular.

Diagnóstico

Clínicamente cabe sospechar que existe un brote de influenza cuando aparece un proceso respiratorio que se difunde rápidamente y afecta a todos los cerdos con un cuadro de fiebre alta, anorexia y toses frecuentes, especialmente si es en otoño o en invierno. No obstante, es necesario confirmar la sospecha clínica en el laboratorio ya que es necesario diferenciarlo de otras enfermedades respiratorias del cerdo que pueden dar cuadros similares.

En el laboratorio se puede hacer un diagnóstico directo, mediante la detección del virus o de alguno de sus componentes, o indirecto detectando la presencia de anticuerpos en sangre. El diagnóstico directo es más rápido y, en caso positivo, permite establecer las medidas de control con mayor eficacia.

Para el diagnóstico directo se emplean varias técnicas. Una de ellas es el aislamiento del virus a partir de hisopos nasales o de hisopos con moco faríngeo de los cerdos afectados. Es fundamental que los hisopos se recojan de cerdos febriles en la fase aguda de la enfermedad, ya que el virus solo replica en el tracto respiratorio del cerdo durante 5-7 días y es conveniente que los hisopos sean de poliéster en lugar de algodón.

Los hisopos deben suspenderse en un medio de transporte conveniente, como glicerol salino y mantenerse refrigerados a 4°C hasta su llegada al laboratorio. En caso necesario, también pueden congelarse a -70°C, en nieve carbónica o en nitrógeno líquido, ya que el virus no es estable a -20°C.

También puede aislarse el virus a partir de tejido pulmonar de cerdos sacrificados durante la fase aguda de la enfermedad manteniendo las muestras en las mismas condiciones.

Para la inoculación no es conveniente filtrar las muestras con el fin de conservar todo el virus presente. La contaminación por hongos o bacterias se controla mediante la adición de antibióticos.

El método más sencillo de aislamiento es la inoculación de embriones de pollo de unos 10 días por vía alantoidea. Los embriones se mantienen a 35°C y el fluido alantoideo se recoge a las 72 horas de la inoculación y se comprueba su capacidad de aglutinar eritrocitos de pollo. Si el fluido tiene capacidad hemaglutinante, cabe sospechar la presencia de virus influenza, pero pueden ser necesarios dos o tres pases ciegos antes de confirmar la ausencia de virus. El subtipo de HA se identifica por pruebas de inhibición de la hemaglutinación y el de NA por pruebas de inhibición de la neuraminidasa.

También se emplean para el aislamiento líneas celulares de distintos orígenes ya que los virus influenza pueden replicar sobre células de origen bovino, canino, porcino y de simios y también sobre células diploides humanas. La inoculación de cultivos de origen diferente puede aumentar las posibilidades de aislamiento de cepas de virus que replican mejor en células de un determinado origen.

Para el diagnóstico directo y rápido en el animal vivo se pueden emplear la técnica de inmunofluorescencia indirecta utilizando monoclonales sobre raspados de células epiteliales nasales, ELISA, técnicas de cultivo rápido utilizando inmunoperoxidasa para la determinación del tipo y subtipo y una técnica comercial de ELISA (Directigen FLU-A, Becton Dickinson) diseñada para su uso en el hombre, pero válida para cualquier virus influenza A de otras especies como el cerdo.

Cada vez con mayor frecuencia se emplean técnicas de RT-PCR que son mucho más rápidas y más fáciles de utilizar cuando hay que procesar un número de muestras elevado.

Sobre muestras de cadáveres se ha empleado la inmunofluorescencia directa en tejido pulmonar o en lavados broncoalveolares y la inmunohistoquímica en tejidos fijados. Estas técnicas son rápidas, pero menos sensibles que el aislamiento ya que la cantidad de muestra analizada es pequeña.

Las pruebas serológicas permiten detectar la presencia de anticuerpos contra el virus. Para el diagnóstico de los brotes, es necesario emplear pares de sueros recogiendo la primera muestra en el momento del brote y la segunda a las 3-4 semanas con el fin de comprobar el aumento del título de anticuerpos.

Aunque existen pruebas ELISA comerciales para la detección de anticuerpos, la prueba de referencia sigue siendo la inhibición de la hemaglutinación (IHA). Los anticuerpos inhibidores alcanzan el título máximo en suero a las 2-3 semanas de la infección y los títulos empiezan a bajar a los 3-6 meses. Es necesario garantizar la eliminación de las hemaglutininas inespecíficas así como de los inhibidores de la hemaglutinación que pueda haber en los sueros que se van a procesar aunque algunos tratamientos pueden hacer disminuir el título de anticuerpos específicos de los sueros. La prueba de IHA es muy específica y por tanto es necesario realizar pruebas diferentes para cepas H1N1, H3N2 y H1N2.

Los virus del mismo subtipo que circulan en las poblaciones de cerdos pueden ser bastante heterogéneos debido a la deriva antigénica y a las variaciones de cepas en diferentes zonas del mundo. Por ello es necesario asegurar que el virus que se emplea como antígeno en las técnicas serológicas es lo más similar posible a los virus que circulan en la zona de donde proceden las muestras.

En el diagnóstico serológico de la influenza también se emplea la seroneutralización pero, aunque no requiere un pretratamiento de los sueros, es una técnica más compleja y que necesita de mayor equipamiento, de la disponibilidad de cultivos celulares y de personal más entrenado.

Tanto el diagnóstico directo como el serológico se complican cuando se aplican a lechones hijos de cerdas con anticuerpos contra el virus. Los anticuerpos maternos persisten durante 2 a 4 meses en dependencia del título de la madre y cuando desaparecen, los lechones pueden infectarse y padecer un cuadro clínico normal así como tener una respuesta inmune primaria típica.

Los lechones con anticuerpos pasivos de origen materno pueden infectarse y eliminar virus. Tanto el grado de eliminación como el cuadro clínico están inversamente relacionados con el título de anticuerpos maternos y puede ser difícil aislar el virus de lechones con títulos altos. En estos animales los anticuerpos maternos pueden

inhibir la producción de anticuerpos propios por lo que el título de anticuerpos en la fase de convalecencia de la enfermedad puede ser menor que el título de la fase aguda.

Tratamiento

No hay tratamiento específico para la influenza porcina. Se ha empleado experimentalmente la amantadita, que reduce la fase febril y la eliminación de virus, pero no está autorizada para su empleo en casos de campo y, además, su coste sería prohibitivo.

La administración de ácido acetilsalicílico y de expectorantes en el agua, mejor que en el pienso, mejora los signos clínicos y acorta la duración del cuadro en los cerdos enfermos. En condiciones de campo casi siempre es conveniente el empleo de antibióticos para combatir las infecciones bacterianas secundarias que suelen complicar la influenza.

Además, el cuadro mejora si se aplican medidas de manejo y alojamiento, como evitar transportar o cambiar de sitio los cerdos enfermos, procurar que los cerdos dispongan de agua abundante sobre todo durante la fase febril y evitar las corrientes de aire, el frío, y los cambios bruscos de temperatura. También es importante evitar otras condiciones estresantes como la superpoblación, las mezclas, etc.

Profilaxis y control

Las medidas de profilaxis y control de la influenza porcina se basan en la bioseguridad y en el empleo de vacunas.

Aunque la influenza porcina se transmite por vía respiratoria, no es un virus que recorra grandes distancias transportado con el aire y es poco probable que el aire transporte dosis elevadas de virus que puedan alcanzar al cerdo. No obstante, en las zonas de alta densidad porcina el virus puede pasar de unas granjas a otras por vía aerógena y las medidas habituales de bioseguridad pueden ser insuficientes para impedir el contagio de las granjas libres.

En las granjas aisladas geográficamente de otras, la medida principal de profilaxis es evitar la introducción de cerdos desde granjas infectadas. La transmisión del virus a gran distancia es improbable y la forma más fácil de contaminación de las granjas es la llegada de cerdos infectados.

El cerdo puede infectarse también a partir de las aves. Esta infección es más fácil en las explotaciones extensivas de cerdo ibérico o en las de tipo camping en las que la producción se realiza al aire libre. En las granjas intensivas habituales, las ventanas deben estar protegidas con telas pajareras que eviten la entrada de aves en las naves.

Independientemente de las medidas de bioseguridad, otra medida de profilaxis de la influenza porcina es la vacunación. En el mercado hay disponibles vacunas desde la década de 1980 y se han venido utilizando en Europa desde entonces. No obstante, en las granjas españolas no se utiliza la vacunación contra esta enfermedad de modo habitual sino que solo se aplica cuando existen brotes.

Contra la influenza porcina se emplean vacunas inactivadas que, en muchos casos, llevan como antígenos virus enteros, en otros las partículas víricas purificadas son sometidas a un proceso de ruptura y hay vacunas que contienen la HA y la NA del virus purificadas. La composición antigénica es diferente entre las vacunas americanas y europeas porque los virus influenza que circulan en Europa y en Norteamérica son antigénica y genéticamente diferentes. Las vacunas están potenciadas mediante adyuvantes que habitualmente son adyuvantes oleosos de distintas composiciones, pero también se han empleado adyuvantes del tipo de las saponinas y de hidróxido de aluminio.

Las vacunas contra la influenza porcina son de las que tienen mayor eficacia entre las que se utilizan contra enfermedades respiratorias del cerdo. Su eficacia depende de las cepas que contienen así como de la dosis de antígeno y del adyuvante. Las vacunas con mayores dosis de antígeno son, en general, más eficaces. Influyen también el estado sanitario de los cerdos vacunados y el momento de la vacunación.

La caracterización genética y antigénica de las cepas de virus influenza porcinos no sirve para medir su capacidad protectora si se emplean como antígenos vacunales. Es necesario realizar infecciones experimentales de desafío para comprobar que la cepa a utilizar en la vacuna es capaz de inducir una buena protección.

Los datos experimentales han demostrado que la vacunación y revacunación a las 2-3 semanas con vacunas comerciales de cerdos sin anticuerpos contra virus influenza porcinos puede proteger a estos de una inoculación intratraqueal con dosis elevadas de virus. En las pruebas, los cerdos controles sometidos a una infección experimental padecen la enfermedad y tienen títulos elevados de virus en los pulmones mientras que los vacunados y revacunados están protegidos de la enfermedad y además la vacunación evita la replicación del virus en el pulmón.

La vacunación y revacunación inducen un título elevado de anticuerpos circulantes contra la HA de los virus vacunales que difunden al pulmón y hay una buena correlación entre el título de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación y la protección. En infecciones experimentales se ha demostrado que los cerdos vacunados que tienen títulos de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación mayores de 160 están protegidos contra la enfermedad y contra la replicación de virus en pulmón.

Como ya se ha indicado, la vacunación contra la influenza no es una práctica habitual en la producción porcina española y europea a menos que haya brotes que

hagan que los veterinarios responsables la consideren conveniente. Lo más habitual es la vacunación de las cerdas reproductoras. Cuando las cerdas están bien vacunadas, se consigue que alcancen títulos elevados de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación en el suero que son transferidos pasivamente a los lechones a través del calostro de forma que, en condiciones normales, los lechones pueden estar protegidos al menos durante las fases de lactación y de transición. Aunque habitualmente no se vacunan los cerdos de cebo, cuando se decide su vacunación por haber brotes de influenza, es necesario saber si proceden de madres vacunadas ya que los anticuerpos maternos pueden interferir con la vacunación y hacer que tenga menor eficacia.

La mayoría de las vacunas europeas contienen cepas H1N1 y H3N2, pero no contienen cepas del subtipo H1N2. Muchas vacunas contienen H1N1 y H3N2 que se podrían clasificar como antiguas, ya que fueron aisladas hace más de 20 años. Se ha descrito que algunas cepas europeas de virus influenza porcinos han experimentado una pequeña deriva antigénica y, por ello, se ha discutido sobre la necesidad de que las cepas vacunales antiguas fueran reemplazadas por cepas más recientes, pero no se considera necesario ya que las vacunas hechas con las cepas antiguas siguen protegiendo bien contra la enfermedad causada por cepas aisladas recientemente.

El problema que presenta la vacunación es que las vacunas que contienen las cepas porcinas clásicas H1N1 no protegen contra la infección con los virus H1N2. Como ya se ha citado, el virus H1N2 tiene una H1 que parece proceder de un virus humano de principios de la década de 1980 y que es diferente de la H1 que poseen los virus influenza utilizados como antígenos vacunales. Por consiguiente, esta H1 debería ser incluida como antígeno en las vacunas que se utilizan en Europa.

La Dra. Kristien van Reeth, profesora de la Facultad de Veterinaria de Gante, lidera un grupo de investigación que estaba encabezado por el Dr. Maurice Pensaert hasta su jubilación. Este grupo es uno de los que más investigación práctica ha realizado sobre la influenza porcina. La Dra van Reeth es la coordinadora del "*European Surveillance Network for Influenza in Pigs*". Su equipo de investigación ha contrastado un hecho llamativo. Las vacunas con las cepas clásicas H1N1 y H3N2 no protegen contra la influenza causada por cepas H1N2. Del mismo modo las infecciones naturales con virus H1N1 o con virus H3N2 por separado tampoco protegen contra una infección posterior con virus H1N2. En cambio, una infección natural doble con virus H1N1 y H3N2 sí dio una protección cruzada fuerte contra una inoculación intratraqueal con virus H1N2. La HA es la proteína más importante en la inducción de anticuerpos protectores, pero es posible que otras proteínas víricas diferentes de la HA estén implicadas en una respuesta inmune de base celular o de mucosas que solo es inducida por la infección y que tiene un papel importante en la protección.

Bibliografía

- BARIGAZZI, G., FONI, E., CANDOTTI, P., CATALDI, M. (1996): "Antigenic analysis of swine influenza viruses isolated in Italy from 1976 to 1995", *Proc Int Congr Pig Vet Soc*, 14: 100.
- BIKOUR, M.H., FROST, E.H., DESLANDES, S., TALBOT, B., WEBER, J.M., ELAZHARY, Y. (1995b): "Recent H3N2 swine influenza virus with haemagglutinin and nucleoprotein genes similar to 1975 strains", *J Gen Virol*, 76 (3): 697-703.
- BROWN, I.H., MANVELL, R.J., ALEXANDER, D.J., CHAKRAVERTY, P., HINSHAW, V.S., WEBSTER, R.G. (1993): "Swine influenza outbreaks in England due to a new H1N1 virus", *Vet Rec*, 132: 461-462.
- BROWN, I.H., DONE, S.H., SPENCER, Y.I., COOLEY, W.A., HARRIS, P.A., ALEXANDER, D.J. (1993): "Pathogenicity of a swine influenza H1N1 virus antigenically distinguishable from classical and European strains", *Vet Rec*, 132: 598-602.
- BROWN, I.H., ALEXANDER, D.J., CHAKRAVERTY, P., HARRIS, P.A., MANVELL, R.J. (1994): "Isolation of an influenza A virus of unusual subtype (H1N7) from pigs in England, and the subsequent experimental transmission from pig to pig", *Vet Microbiol*, 39: 125-134.
- BROWN, I.H., HARRIS, P.A., ALEXANDER, D.J. (1995): "Serological studies of influenza viruses in pigs in Great Britain, 1991-2", *Epidemiol Infect*, 114: 11-520.
- BROWN, I.H. (2000): "The epidemiology and evolution of influenza viruses in pigs", *Vet Microbiol*, 74: 29-46.
- CASTRO, J.M., DEL POZO, M., SIMARRO, I. (1988): "Identification of H3N2 influenza virus isolated from pigs with respiratory problems in Spain", *Vet Rec*, 122: 418-419.
- CHOI, Y.J., GOYAL, S.M., KANG, S.W., FARNHAM, M.W., JOO, H.S. (2002): "Detection and subtyping of swine influenza H1N1, H2N2 and H3N2 viruses in clinical samples using two multiplex RT-PCR assays", *J Virol Methods*, 102: 53-59.
- CLAAS, E.C.J., KAWAOKA, Y., DE JONG, J.C., MASUREL, N., WEBSTER, R.G. (1994): "Infection of children with avian human reassortant influenza virus from pigs in Europe", *Virology*, 204: 453-457.
- DASCO, C.C., COUCH, R.B., QUARLES, J.M. (1980): "Sporadic occurrence of swine influenza in man", *Abstr Annu Meet Am Soc Microbiol*, 80: 288.
- DE JONG, J.C., PACCAUD, M.F., DE RONDE-VERLOOP, F.M. *et al.* (1988): "Isolation of swine-like influenza A (H1N1) viruses from man in Switzerland and the Netherlands", *Ann Inst Past*, 139 (4): 429-437.
- DORSET, M., MCBRYDE, C.N., NILES, W.B. (1922): Remarks on "hog flu", *J Am Vet Med Assoc*, 62: 162-171.

- EASTERDAY, B.C. (1971): "Influenza virus infection of the suckling pig", *Acta Vet*, 2 (Suppl.): 33-42.
- FERRARI, M., SCALVINI, A., LOSIO, M.N. *et al.* (2003): "Establishment and characterization of two new pig cell lines for use in virological diagnostic laboratories", *J Virol Methods*, 107: 205-212.
- GOURREAU, J.M., KAISER, C., FONTAINE, M. *et al.* (1983): *Evolution de la grippe porcine en France. En: La grippe, grippe humaine, grippes animaux, les vaccins.* Collection Fondation Marcel Merieux 1983, p. 65-67.
- GOURREAU, J.M., KAISER, C., VALETTE, M., DOUGLAS, A.R., LABIE, J., AYMARD, M. (1994): "Isolation of two H1N2 influenza viruses from swine in France", *Arch Virol*, 135: 365-382.
- GOVORKOVA, E.A., KAVERIN, M.V., GUVAREVA, L.V., MEIGNIER, B., WEBSTER, R.G. (1995): "Replication of influenza A viruses in a green monkey kidney continuous cell-line (Vero)", *J Infec Dis*, 172: 250-253.
- GRAMER, M.R. (2005): "Defining swine influenza virus", *J Swine Health Prod*, 13 (3): 157-160.
- GROSCHUP, M.H., BRUN, A., HAAS, B. (1993): "Serological studies on the potential synergism of porcine reproductive and respiratory syndrome virus and influenza-, corona- and paramyxoviruses in the induction of respiratory symptoms in swine", *J Vet Med B*, 40: 681-689.
- HAESEBROUCK, F., BIRONT, P., PENSART, M.B., LEUNEN, J. (1985): "Epizootics of respiratory tract disease in swine in Belgium due to H3N2 influenza virus and experimental reproduction of disease", *Am J Vet Res*, 46 (9): 1.926-1.928.
- HAESEBROUCK, F., PENSART, M. (1986): "Effect of intratracheal challenge of fattening pigs previously immunized with an inactivated influenza H1N1 vaccine", *Vet Microbiol*, 11: 239-249.
- (1988:) "Influenza in swine in Belgium (1969-1986): Epizootiological aspects", *Comp Immun Microbiol Infect Dis*, 11: 215-222.
- HAINES, D.M., WATERS, E.H., CLARK, E.G. (1993): "Immunohistochemical detection of swine influenza A virus in formalin-fixed and paraffine-embedded tissues", *Can J Vet Res*, 57 (1): 33-36.
- HINSHAW, V.S., BEAN, W.J. JR., WEBSTER, R.G., EASTERDAY, B.C. (1978): "The prevalence of influenza viruses in swine and the antigenic and genetic relatedness of influenza viruses from man and swine", *Virology*, 84: 51-62.
- HOUBEN, S., VAN REETH, K., PENSART, M.B. (1995): "Pattern of infection with the porcine reproductive and respiratory syndrome virus on swine farms in Belgium", *J Vet Med B*, 42: 209-215.

- HSU, F.S., JOSEPH, R.L., CHANG, C.R., CHEN, W.F., CHOU, N.Y. (1976): "An epizootic of swine in Taiwan", *Proc Int Congr Pig Vet Soc*, 4: 16.
- KAISER, C., VALETTE, M., MILLION-JOLLY, J. *et al.* (1991): "Mise en evidence de variations des antigenes de surface du virus grippal H3N2 chez le porc en France a l'aide d'anticorps monoclonaux. Epidemiol et Sant", *Anim*, 19: 75-84.
- KARASIN, A.I., OLSEN, C.W., ANDERSON, G.A. (2000): "Genetic characterization of an H1N2 influenza virus isolated from a pig in Indiana", *J Clin Microbiol*, 38: 2.453-2.456.
- KAUFMAN, J., HASSAN, M., RYTEL, M., CHAYER, R. *et al.* (1988): "Human infection with swine influenza virus-Wisconsin", *J Am Med Assoc*, 260 (21): 3.116.
- KIDA, H., SHORTRIDGE, K.F., WEBSTER, R.G. (1988): "Origin of the hemagglutinin gene of H3N2 influenza viruses from pigs in China", *Virology*, 162 (1): 160-166.
- KUNDIN, W.D. (1970): "Hong Kong A2 influenza virus infection among swine during a human epidemic in Taiwan", *Nature*, 228: 857.
- LANDLOLT, G.A., KARASIN, A.I., HOFER, C., MAHANEY, J., SVAREN, J., OLSEN, C.W. (2005): "The use of real-time TaqMAN RT-PCR and cell culture methods to detect swine influenza A viruses", *Am J Vet Res*, 66:1 19-124.
- LANDOLT, G.A., KARASIN, A.I., PHILLIPS, L., OLSEN, C.W. (2003): "Comparison of the pathogenesis of two genetically different H3N2 influenza A viruses in pigs", *J Clin Microbiol*, 41: 1.936-1.941.
- LANZA, I., BROWN, I.H., PATON, D.J. (1992): "Pathogenicity of concurrent infection of pigs with porcine respiratory coronavirus and swine influenza virus", *Res Vet Sci*, 53: 309-314.
- LARSEN, D.L., KARASIN, A., ZUCKERMANN, F., OLSEN, C.W. (2000): "Systemic and mucosal immune responses to H1N1 influenza virus infection in pigs", *Vet Microbiol*, 74: 117-131.
- LAVAL, A., LE FOLL, P., GESTIN, G., REYNAUD, G. (1991): "Grippes et coronavirus respiratoire porcin: étude serologique dans dix élevages bretons", *Rec Med Vet*, 167: 521-528.
- LEE, B.W., BEY, R.F., BAARSCH, M.J., SIMONSON, R.R. (1993): "ELISA method for detection of influenza A infection in swine", *J Vet Diag Invest*, 4 (4): 510-515.
- MADEC, F., GOURREAU, J.M., KAISER, C., LE DANTEC, J., VANNIER, P., AYMARD, M. (1985): Étude de la persistance d'une activité du virus grippal H1N1 (Swine) dans les élevages porcins en dehors des phases épidémiques. *Comp Immun Microbiol Infect Dis*, 8: 247-258.

- MADEC, F., KAISER, C., JESTIN, A., GOURREAU, J.M., VANNIER, P., KOBISCH, M., PABOEUF, F., AYMARD, M. (1987): "Les síndromes grippaux en porcherie d'engraissement: Enquête «flash» réalisée en Bretagne", *Courte communication. Le Point Vet*, 19: 654-659.
- MAES, D., DELUYKER, H., VERDONCK, M., CASTRYCK, F., MIRY, C., DE KRUIF, A. (1996): "Epidemiological investigations on respiratory diseases in pigs in Belgium", *Proc Int Congr Pig Vet Soc*, 14: 405.
- MAES, L., HAESBROUCK, F., PENSART, M. (1984): "Experimental reproduction of clinical disease by intratracheal inoculation of fattening pigs with swine influenza virus isolates", *Proc Int Congr Pig Vet Soc*, 8: 60.
- MALDONADO, J., VAN REETH, K., RIERA, P., SITJA, M., SAUBI, N., ENRIC ESPUÑA, E., ARTIGAS, C. (2006): Evidence of the concurrent circulation of H1N2, H1N1 and H3N2 influenza A viruses in densely populated pig areas in Spain, *Vet J*, 172: 377-381.
- MANCINI, G., DONATELLI, I., ROZERA, C., ARANGIO RUIZ, G., BUTTO, S. (1985): "Antigenic and biochemical analysis of influenza «A» H3N2 viruses isolated from pigs". *Arch Virol*, 83: 157-167.
- McBRYDE, C.N., NILES, W.B., MOSKEY, H.E. (1928): *Investigations on the transmission and etiology of hog flu*, "J Am Vet Med Assoc", 73: 331-346.
- McBRYDE, C.N. (1927): "Some observations on "hog flu" and its seasonal prevalence in Iowa", *J Am Vet Med Assoc*, 71: 368-377.
- MORRIS, S.J., PRICE, G.E., BARNETT, J.M., HISCOX, S.A., SMITH, H., SWEET, C. (1999): "Role of neuraminidase in influenza virus induced apoptosis", *J Gen Virol*, 80: 137-146.
- NARDELLI, L., PASCUCCI, S., GUALANDI, G.R., LODA, P. (1978): "Outbreaks of classical swine influenza in Italy in 1976", *Zentralbl Veterinärmed (B)*, 25: 853-857.
- NAYAK, D.P., TWIEHAUS, M.T., KELLEY, G.W., UNDERDAHL, N.R. (1965): "Immunocytologic and histopathologic development of experimental swine influenza infection in pigs", *Am J Vet Res*, 26: 1.271-1.282.
- OLSEN, C.W., CAREY, S., HINSHAW, V.S., KARASIN, A.I. (2000): "Virologic and serologic surveillance for human, swine and avian influenza virus infection among pigs in the north-central United States", *Arch virol*, 145: 1.399-1.419.
- OLSEN, C.W., BROWN, I.H., EASTERDAY, B.C., VAN REETH, K. (2006): "Swine influenza", En: STRAW *et al.* (eds). *Diseases of swine*, 9th ed. Blacwell Publishing. Ames, Iowa, p. 469-482.
- ONNO, M., JESTIN, A., NANNIER, P., KAISER, C. (1990): "Diagnosis of swine influenza with an immunofluorescence technique using monoclonal antibodies", *Vet Quart*, 12(4): 251-254.

- OTTIS, K., SIDOLI, L., BACHMANN, P.A., WEBSTER, R.G., KAPLAN, M.M. (1982): "Human influenza A viruses in pigs: Isolation of a H3N2 strain antigenically related to A/England/42/72 and evidence for continuous circulation of human viruses in the pig population", *Arch Virol*, 73: 103-108.
- OUCHI, A., NEROME, K., KANEGAE, Y., ISHIDA, M. *et al.* (1996): "Large outbreak of swine influenza in southern Japan caused by reassortant (H1N1) influenza viruses: Its epizootic background and characterization of the causative viruses", *J Gen Virol*, 77: 1.751-1.759.
- PATRIARCA, R.A., KENDAL, A.R., ZAKOWSKI, R.C. *et al.* (1984): "Lack of significant person-to-person spread of swine influenza-like virus following fatal infection in an immunocompromised child", *Am J Epidemiol*, 119: 152-158.
- PENSAERT, M., OTTIS, K., VANDEPUTTE, J., KAPLAN, M.M., BACHMANN, P.A. (1981): "Evidence for the natural transmission of influenza A virus from wild ducks to swine and its potential importance for man", *Bull WHO*, 59: 75-78.
- PIRTLE, E.C., HILL, H.R., SWANSON, M.R., VAN DEUSEN, R.A. (1976): "Hemagglutination-inhibiting antibodies against swine influenza and Hong Kong influenza viruses in swine sera in the USA", *Bull WHO*, 53: 7-11.
- POTGEITER, L.N.D., STAIR, E.L., MORTON, R.J., WHITENACK, D.L. (1977): "Isolation of swine influenza virus in Oklahoma", *J Am Vet Med Assoc*, 171: 758-760.
- RENSHAW, H.W. (1975): "Influence of antibody-mediated immune suppression on clinical, viral, and immune responses to swine influenza infection", *Am J Vet Res*, 36: 5-13.
- ROBERTS, D.H., CARTWRIGHT, S.F., WIBBERLEY, G. (1987): "Outbreaks of classical swine influenza in pigs in England in 1986", *Vet Rec*, 121: 53-55.
- ROMVARY, J., TANYI, J. (1975): "Hong Kong influenza virus infections in animals in Hungary", In *Proc 20th World Vet Congr*, p. 1.455-1.456.
- RYAN-POIRIER, K.A., KATZ, J.M., WEBSTER, R.G., KAWAOKA, Y. (1992): "Application of Directigen FLU-A for the detection of influenza A virus in human and non-human specimens", *J Clin Microb*, 30: 1.072-1.075.
- SCHOLTISSEK, C., BURGER, H., BACHMANN, P.A., HANNOUN, C. (1983): "Genetic relatedness of hemagglutinins of the H1 subtype of influenza A strains", *Virology*, 102: 13-20.
- SCHORR, E., WENTWORTH, D., HINSHAW, V.S. (1994): "Use of polymerase chain reaction to detect swine influenza virus in nasal swab specimens", *Am J Vet Res*, 55: 952-956.
- SHERRAR, M.G., EASTERDAY, B.C., HINSHAW, V.S. (1989): "Antigenic conservation of H1N1 swine influenza viruses", *J Gen Virol*, 70: 3.297-3.303.

- SHOPE, R.E. (1931): "Swine influenza. I. Experimental transmission and pathology", *J Exp Med*, 54: 349-359.
- (1931): "Swine influenza. III. Filtration experiments and etiology", *J Exp Med*, 54: 373-385.
- (1964): "Swine influenza". En: DUNNE H.W. (ed), *Diseases of Swine*, 2nd ed. Iowa State Univ Press, Ames, Iowa, p. 109-126.
- SUGIMURA, T., YONEMOCHI, H., OGAWA, T., TANAKA, Y. KUMAGAI, T. (1980): "Isolation of a recombinant influenza virus (Hsw1N2) from swine in Japan", *Arch Virol*, 66: 271-274.
- SWENSON, F.L., FOLEY, P.L. (2004): "Swine influenza". En: *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals* (5th ed), Part II. Office International des Epizooties, p. 1.111-1.119.
- TUMOVA, B., MENSIK, J., STUMPA, A., FEDOVA, D., POSPISIL, Z. (1976): "Serological evidence and isolation of a virus closely related to the human A/Hong Kong/68 (H3N2) strain in swine populations in Czechoslovakia in 1969-1972", *Zentralbl Veterinarmed (B)*, 23: 590-603.
- VAN REETH, K., PENSART, M. (1994): "Porcine respiratory coronavirus-mediated interference against influenza virus replication in the respiratory tract of feeder pigs", *Am J Vet Res*, 55: 1.275-1.281.
- (1994): "Prevalence of infections with enzootic respiratory and enteric viruses in feeder pigs entering fattening herds", *Vet Rec*, 135: 594-597.
- VAN REETH, K., NAUWYNCK, H., PENSART, M. (1996): "Dual infections of feeder pigs with porcine reproductive and respiratory syndrome virus followed by porcine respiratory coronavirus or swine influenza virus: A clinical and virological study", *Vet Mic*, 48: 325-335.
- (1998): "Bronchoalveolar interferon- α , tumor necrosis factor- α , interleukin-1 and inflammation during acute influenza in pigs: A possible model for humans?", *J Infect Dis*, 177: 1.076-1.079.
- VAN REETH, K., LABARQUE, G., DE CLERCQ, S., PENSART, M. (2001): "Efficacy of vaccination of pigs with different H1N1 swine influenza viruses using a recent challenge strain and different parameters of protection", *Vaccine*, 19: 4.479-4.486.
- (2002): "Correlations between lung proinflammatory cytokine levels, virus replication and disease after swine influenza virus challenge of vaccination-immune pigs", *Viral Immunol*, 15: 83-94.
- VAN REETH, K., GREGORY, V., HAY, A., PENSART, M. (2003): "Protection against an European H1N2 swine influenza virus in pigs previously infected with H1N1 and/or H3N2 subtypes", *Vaccine*, 21: 1.375-1.381.

- VAN REETH, K., VAN GUTCHT, PENZAERT, M. (2003): "Investigations of the efficacy of European H1N1–and H3N2– based swine influenza vaccines against the novel H1N2 subtype", *Vet Rec*, 153: 9-13.
- VAN REETH, K. (2005): "Influenza porcina: actualización de un viejo problema", *Suis*, 18: 12-20.
- VAN REETH, K., DE VLEESCHAUWER, A., KYRIAKIS, C., PENZAERT, M. (2006): "Influenza in pigs, birds and humans: old theories versus current view points", *Proc. 19th Int Pig Vet Soc*, 1: 26-35.
- WEBBY, R.J., ROSSOW, K., ERICKSON, G., SIMS, Y., WEBSTER, R.G. (2004): "Multiple lineages of antigenically and genetically diverse influenza A virus co-circulate in the United States swine population", *Virus Res*, 103: 67-73.
- WEBSTER, R.G., BEAN, W.J., GORMAN, O.T., CHAMBERS, T.M., KAWAOKA, Y. (1992): "Evolution and ecology of influenza A viruses", *Microbiol Rev*, 52: 152-179.
- WELLS, D.L., HOPFENSBERGER, D.L., ARDEN, N.H., HARMON, M.W., DAVIS, J.P., TIPPLE, M.A., SCHONBERGER, L.B. (1991): "Swine influenza virus infections: Transmission from ill pigs to humans at a Wisconsin agricultural fair and subsequent probable person-to-person transmission", *J Am Med Assoc*, 265: 478-481.
- WENTWORTH, D.E., MCGREGOR, M.W., MACKLIN, M.D., NEUMANN, V., HINSHAW, V.S. (1997): "Transmission of swine influenza virus to humans after exposure to experimentally infected pigs", *J INF Dis*, 175: 7-15.
- WHO (2005): *Manual on animal influenza diagnosis and surveillance*. En: <http://www.wpro.who.int/NR/rdonlyres/EFD2B9A7-2265-4AD0-BC98-97937B4FA83C/0/manualonanimalaidiagnosisandsurveillance.pdf>.
- WRIGHT, P.F., WEBSTER, R.G. (2001): "Orthomyxoviruses". En: KNIPE, D.M., HOWLEY, P.M., GRIFFIN, D.E., LAMB, R.A., MARTIN, M.A.; ROIZMAN, B., STRAUSS, S.E. (eds.). *Field's Virology* (4th edition). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, p. 1.533-1.579
- YUS, E., SANJUAN, M.L., GARCÍA, F., CASTRO, J.M., SIMARRO, I. (1992): "Influenza A viruses, epidemiologic study in fatteners in Spain (1987-89)", *J Vet Med B*, 39: 113-118.
- ZIEGLER, T., HALL, H., SÁNCHEZ-FAUQUIER, A., GAMBLE, W.C., COX, N.J. (1995): "Type and subtype-specific detection of influenza viruses in clinical specimens by rapid culture assay", *J Clin Microb*, 33: 318-321.

3.3 Influenza Equina

La influenza equina es una infección respiratoria aguda de los caballos que se caracteriza por su rápida difusión y por un cuadro clínico en el que los signos principales son fiebre alta y tos persistente.

Actualmente es la principal infección respiratoria vírica de los équidos en todo el mundo. Aunque la enfermedad sin complicar no es grave en los caballos, causa pérdidas muy elevadas principalmente en los caballos de competición debido a que les incapacita tanto para las competiciones como para el entrenamiento. También incapacita temporalmente a los caballos de trabajo y de silla para realizar sus labores o ejercicios habituales.

Por otro lado, puede dificultar el comercio equino debido a las medidas de restricción y a la cuarentena que deben sufrir las poblaciones afectadas.

Etiología

El agente causal de la influenza equina es un virus influenza de tipo A del que se han descrito dos subtipos en équidos denominados subtipo Equi-1 y subtipo Equi-2.

El primer aislamiento de virus influenza de caballos se hizo en Checoslovaquia en 1956 tras una amplia epidemia de enfermedad respiratoria en los caballos de los países del este de Europa. La cepa aislada es la denominada A/Equi/Praga/56 (H7N7) y es el prototipo de los virus influenza equinos e históricamente se ha denominado cepa equina subtipo 1 H7N7.

El otro subtipo de virus fue aislado por primera vez en Miami en 1963 tras una epidemia de distribución muy amplia en Estados Unidos. El virus se denominó A/Equi/Miami/63 (H3N8) y llegó a Florida con la importación de caballos argentinos.

Las características de ambos virus son similares a las de otros virus influenza A y más parecidas entre ellos, pero el subtipo 2 tiene mayor patogenicidad y causa una enfermedad más grave en caballos. Los focos de influenza descritos en las dos últimas décadas han estado causados siempre por el subtipo H3N8.

Los virus influenza que infectan a los équidos experimentan una deriva genética continua cuando circulan en las poblaciones de estos animales. Esta deriva genética contribuye a mantener cierta receptividad de caballos que han tenido contacto previo con el virus y puede reducir la eficacia de las vacunas comerciales y originar ondas epizooticas periódicamente, como ha sucedido entre 1979 y 1981 tanto en Europa como en Norteamérica. Hay también variación geográfica entre las cepas que circulan en América y en Europa.

Epidemiología

Los animales receptivos a la influenza equina son los équidos, caballos, asnos y mulos, siendo más frecuente en los países de nuestro entorno en los primeros ya que su población es considerablemente mayor. Son receptivos los caballos de todas las edades, principalmente los potros que tienen entre 2 y 6 meses de edad, ya que la protección de los anticuerpos maternos prácticamente desaparece a los dos meses de edad. No obstante, la enfermedad se observa con mayor frecuencia en caballos jóvenes, de menos de 2-3 años de edad ya que los animales mayores suelen haber tenido contacto con el virus anteriormente.

La influenza equina se transmite por vía respiratoria y la enfermedad es introducida en las poblaciones receptoras mediante caballos enfermos o, con más frecuencia, mediante caballos con infecciones subclínicas. Uno de los problemas principales en la transmisión es que los caballos vacunados pueden infectarse y eliminar virus sin manifestar ningún signo clínico, lo que facilita la diseminación de la enfermedad.

Los caballos infectados eliminan el virus por vía respiratoria y la cantidad de virus eliminada es más elevada en los que tienen signos clínicos que en los que tienen infecciones subclínicas. La eliminación es máxima en los primeros 1-2 días de la fiebre y no persiste más de 4-5 días. La infección se transmite directamente por inhalación de los aerosoles eliminados por los caballos infectados y esta diseminación por aerosoles se da principalmente en distancias próximas, menores de 35 metros y la facilita la tos paroxística típica de la enfermedad.

El virus tiene una resistencia a las condiciones ambientales mayor que los virus influenza humanos o porcinos, lo que facilita la transmisión a través de fomites, como ropa, calzado, utensilios, equipos y vehículos.

Cuando aparece en una población de équidos receptiva, la influenza afecta casi al 100% de los animales aunque la mortalidad es menor del 1% aunque puede ser mayor cuando hay infecciones bacterianas secundarias. No obstante, la mortalidad tras la infección con algunas cepas puede ser mayor. En 1989 hubo un foco en China con una morbilidad del 80% y una mortalidad del 20%.

La influenza equina tiene una distribución mundial y es relativamente frecuente en cualquier lugar en el que haya mezclas de caballos de distintos orígenes, como picaderos, hipódromos, concentraciones para pruebas hípcas, etc. Los movimientos cada vez más frecuentes de caballos contribuyen a la diseminación de la influenza en todo el mundo, como han demostrado los focos aparecidos en distintas áreas del mundo. Actualmente solo Australia, Nueva Zelanda e Islandia han permanecido completamente libres de la influenza equina.

Tras la primera descripción en Checoslovaquia, el virus del subtipo H7N7 se detectó en la mayor parte de los países europeos y en América. Actualmente es el que tiene

una prevalencia menor y solo persiste en algunas partes del mundo o incluso se considera que podría estar extinguido.

El otro subtipo H3N8 es el que tiene actualmente mayor distribución y continúa causando brotes de influenza en todo el mundo. Las variaciones del virus pueden hacer que surjan cepas suficientemente diferentes a las anteriores que originan epizootias con una gran distribución geográfica, tal como ha ocurrido en diversos años en todo el mundo.

Las vacunas contra la influenza equina llevan ambos subtipos del virus. La vacunación habitual da una buena protección contra el virus H7N7, pero la protección contra el H3N8 es mucho menos eficaz.

La influenza Equina no es una enfermedad notificable internacionalmente, por lo que los datos más fiables proceden del International Collating Centre, que trimestralmente recibe datos de veterinarios de diversos países participantes. En los últimos años ha habido diagnósticos laboratoriales de países europeos y americanos.

La OIE recomienda que los países libres de influenza que importan caballos exijan que los caballos a importar estén bien vacunados y que hayan recibido una dosis de recuerdo entre 2 y 8 semanas antes de la importación.

TRANSMISIÓN DE VIRUS INFLUENZA AVIARES A LOS CABALLOS

En 1989 hubo una epidemia en el nordeste de China con una morbilidad del 80% y una mortalidad del 20%, asociada casi siempre a infecciones bacterianas secundarias. En este caso, no había habido importaciones de équidos. Las características de la cepa causante de la epidemia que se denominó A/Equi/Jilin/89(H3N8) eran muy diferentes de las de otras cepas H3N8 aisladas de équidos y parecidas a las de cepas aisladas en las mismas fechas de aves acuáticas. En consecuencia, había habido una transmisión interespecífica desde las aves acuáticas a los équidos.

Este virus perdió su capacidad para infectar a los patos y, aunque se transmitía de unos caballos a otros. Un virus similar afectó a varios cientos de caballos en 1990 y los datos serológicos indicaron que se había mantenido en la población Equina hasta 1995 pero esta cepa no se diseminó fuera de China ni se mantuvo posteriormente en este país.

TRANSMISIÓN DE VIRUS DE LA INFLUENZA EQUINOS AL PERRO

Aunque los équidos padecen la influenza, nunca se habían obtenido datos de la transmisión de estos virus desde los équidos a otras especies hasta 2004, cuando se describió un brote de influenza en galgos de carrera en Florida y se aisló el virus A/Canine/Florida/43/2004 (H3N8) cuyos genes eran muy similares a los de cepas contemporáneas de virus influenza equinos H3N8.

Actualmente se ha detectado la infección en perros en muchos estados americanos y es una enfermedad cuya prevalencia va en aumento (ver Influenza Canina).

Patogenia

Tras la infección respiratoria, el virus infecta las células epiteliales ciliadas del tracto respiratorio destruyendo los cilios en 4-6 días y alterando el mecanismo de limpieza mucociliar.

El virus infecta además las células epiteliales pulmonares y causa neumonía intersticial con congestión, edema e infiltración de neutrófilos.

En infecciones experimentales se ha comprobado que el virus alcanza el título máximo en el segundo o tercer día de la infección, al cabo de las primeras 24-48 horas del comienzo de la fiebre y la eliminación de virus no persiste más allá de 4-5 días.

Los virus del subtipo H3N8 son más neumotrópicos que los H7N7 y pueden causar miocarditis en algunos casos.

Cuadro clínico

El cuadro clínico de la influenza en los équidos es similar al de otras especies de mamíferos receptivas como el hombre o el cerdo. La enfermedad tiene un período de incubación corto, de 1 a 3 días, y se caracteriza por una diseminación muy rápida cuando afecta a poblaciones de équidos no vacunadas y receptivas.

El cuadro clínico depende de la dosis infectante, de la cepa de virus, de la edad del caballo y de su estado inmunitario.

En los caballos sin inmunidad, el comienzo es súbito y el primer signo es una fiebre alta, de hasta 41°C seguida de rinitis y traqueitis que causan una tos profunda y seca acompañada de una descarga nasal serosa en las infecciones puras que puede ser mucopurulenta cuando hay infecciones bacterianas secundarias. La infección del pulmón origina disnea con taquipnea y taquicardia.

Suele haber además anorexia, mialgia e inflamación de los ganglios linfáticos submandibulares así como conjuntivitis con fotofobia y lacrimo.

El edema de las extremidades y del escroto en los machos es un signo más típico de la arteritis vírica causada por arterivirus, pero puede aparecer también en casos de influenza y puede haber además impactaciones espasmódicas del colon.

Aunque la enfermedad es puramente respiratoria, algunas yeguas pueden abortar debido a la fiebre.

Cuando no hay complicaciones secundarias, el cuadro clínico dura unos 7-10 días, aunque la tos puede persistir hasta 3 semanas, y la mortalidad es muy baja. Esta mortalidad es más elevada en los caballos debilitados y en los asnos. Las infecciones bacterianas pueden hacer que el curso sea más prolongado y complicarse con signos de pleuritis, neumonía y púrpura hemorrágica que elevan la mortalidad.

En los potros hijos de yeguas sin inmunidad, la fiebre puede ser más alta y llegar a los 43°C y haber una neumonía vírica grave con disnea y taquipnea muy marcadas que causan una alta mortalidad.

Como secuelas de la influenza puede haber faringitis y bronquiolitis crónica y enfisema alveolar que contribuyen que haya sinusitis e infecciones de las bolsas gutrales y arcadas.

En las poblaciones vacunadas en ocasiones hay una diseminación subclínica que puede durar hasta 18 días y, cuando se manifiesta el cuadro clínico, éste es menos claro y afecta a un porcentaje menor de caballos. En ocasiones solo hay una fiebre ligera así como un edema leve de las extremidades.

Lesiones

Habitualmente la influenza no causa mortalidad en los caballos afectados y en los que mueren generalmente la causa son complicaciones de la influenza causadas por otros agentes y, por tanto, tienen lesiones debidas a la presencia de éstos.

La lesión típica es el edema de pulmón e histológicamente hay además una bronquiolitis necrotizante.

Diagnóstico

En las poblaciones sin inmunidad, el cuadro clínico y la diseminación rápida permiten hacer un diagnóstico clínico muy fundamentado de influenza. El cuadro clínico es menos evidente y la diseminación más lenta en las poblaciones vacunadas.

Por otra parte, el cuadro clínico, o alguno de los signos clínicos, pueden confundirse con los causados por otros agentes víricos, como los que causan los herpesvirus Equinos tipo 1 y tipo 4, el virus de la arteritis vírica Equina, los rinovirus y los adenovirus o con los causados por bacterias como así como *Streptococcus Equi*, *S. zooepidemicus* o *S. pneumoniae*.

Por tanto, el diagnóstico clínico debe ser confirmado en el laboratorio mediante diagnóstico directo o serológico. Las técnicas a emplear dependen del objetivo del diagnóstico.

El diagnóstico directo se basa en la detección del virus o de algunos de sus componentes. El mejor momento para la recogida de muestras son las primeras 24-48 horas de la fiebre que es cuando el virus alcanza el título máximo. Para el diagnóstico directo de animales vivos, se utilizan hisopos estériles que se deben introducir unos 30 cm a través de los orificios nasales para recoger secreciones respiratorias. Los hisopos se colocan inmediatamente en medio de transporte y se transportan refrigerados.

Para el aislamiento se pueden emplear cultivos celulares, pero es preferible el embrión de pollo porque los virus obtenidos son más parecidos a los que se encuentran en las muestras clínicas estudiadas. Se emplean embriones de pollo de 9 a 11 días que se inoculan en la cavidad alantoidea o amniótica y se incuban a 33°-35°C durante tres días. La hemaglutinación se realiza sobre el fluido alantoideo o amniótico recogido.

El diagnóstico mediante aislamiento e identificación del virus son lentos y, por tanto, poco útiles para el diagnóstico de brotes de campo aunque indispensables si se quiere obtener y la cepa causante.

El diagnóstico directo más rápido se puede hacer directamente mediante inmunofluorescencia, pruebas de ELISA o RT-PCR en las secreciones nasales.

Actualmente se dispone de pruebas rápidas que permiten la detección de la nucleoproteína del virus en secreciones nasales, de la presencia de células infectadas en secreciones respiratorias o de ácido nucleico vírico en cualquier muestra clínica y algunos kits comerciales diseñados para diagnóstico humano (Directigen Flu-A Becton Dickinson) pueden utilizarse para el diagnóstico directo de virus en hisopos nasales obteniéndose el resultado en solo 15 minutos. Estas técnicas tienen una sensibilidad del 83% y una especificidad del 78% comparadas con el aislamiento y cultivo, pero no se necesita disponer de laboratorio y su fiabilidad aumenta cuando se aplican a muestras recogidas de varios caballos.

Independientemente de que sea necesario un diagnóstico rápido, es conveniente recoger las muestras adecuadas para enviarlas a un laboratorio de referencia con el fin de aislar las cepas para poder estudiarlas y conocer la evolución de las variantes del virus que puedan aparecer y que, en su caso, deban ser incorporadas a las vacunas.

El diagnóstico indirecto se realiza principalmente mediante pruebas de inhibición de la hemaglutinación y una seroconversión con un aumento de tres o cuatro veces el título en dos o tres semanas confirma el diagnóstico de un brote, pero es una técnica poco útil en el trabajo de campo.

Tratamiento

No hay tratamiento específico. Se ha utilizado experimentalmente la amantadita, como en infecciones humanas, pero su seguridad y eficacia en caballos no están demostradas.

Conviene realizar un tratamiento de soporte con descanso absoluto y alojamiento en las mejores condiciones posibles en un lugar sin polvo y templado, sin oscilaciones de temperatura.

Es conveniente la administración de antiinflamatorios no esteroideos, aunque su efecto analgésico puede enmascarar la pleuritis y están contraindicados los corticoides así como los antitusígenos ya que la tos colabora en la limpieza de las vías respiratorias.

Frecuentemente es necesario el tratamiento antibiótico para combatir las infecciones bacterianas secundarias. Debe ser aplicado a los caballos que mantienen la fiebre más de cinco días, a los que tienen un cuadro de neumonía y a los que manifiestan una descarga nasal mucopurulenta.

Control

El control debe ir encaminado en primer lugar a prevenir la llegada de cepas de virus nuevas a la población de caballos a proteger.

Los vehículos de transporte deben ser bien desinfectados y el período de aislamiento de los caballos nuevos debe ser de 21 días, manteniéndolos en un lugar separado y teniendo las precauciones necesarias con la ropa y el material de trabajo.

Durante un brote, debe intentarse reducir la transmisión de virus aislando a los caballos afectados durante tres o cuatro semanas y mejorando todo lo posible la ventilación de los establos. Hay que evitar los movimientos de caballos entre establos o entre pastos y no es conveniente introducir ni sacar caballos en unas cuatro semanas así como interrumpir los entrenamientos y el trabajo.

La ropa, calzado y el material en contacto con los caballos pueden transmitir el virus y, por tanto, deben mantenerse las medidas de higiene adecuadas.

Los caballos que se mantienen en picaderos o los que participan en competiciones o en cualquier tipo de concentración Equina deben ser vacunados. La vacuna tiene una eficacia limitada debido que la duración de la inmunidad que induce es corta y a que esta inmunidad es escasa cuando el caballo se infecta con cepas heterólogas. Aunque los títulos de IgG son buenos, la vacunación no induce el mismo título de IgA en las secreciones respiratorias que la infección. La vacunación intranasal da mejor resultado que la intramuscular.

No obstante, la eficacia de las vacunas depende de las cepas que contengan. Son vacunas inactivadas que generalmente contienen cepas de los dos subtipos Equinos del virus, H7N7 y H3N8. Su eficacia depende de que las cepas, sobre todo las de subtipo H3N8, sean actualizadas regularmente con el fin de que sean lo más similares posible a las que circulan en el campo. También es importante el tipo de adyuvante. La vacunas oleosas o con hidróxido de aluminio convencionales dan una respuesta menor y más corta que las que contienen proteínas inmunógenas en un complejo inmunoestimulante, las denominadas ISCOM.

El momento de la vacunación de los potros depende del estado inmunitario de las yeguas ya que incluso un título pequeño de anticuerpos maternos interfiere el efecto de la vacunación. Hay una brecha inmunitaria ya que, en un momento dado, los anticuerpos maternos no protegen al potro pero sí pueden interferir la vacunación.

Los potros de yeguas no vacunadas se pueden vacunar con un mes de edad y Los de yeguas vacunadas no pueden vacunarse antes de los 6 meses. Después deben revacunarse al menos dos veces con intervalos de 6-12 semanas.

Los caballos en riesgo deben revacunarse cada seis meses o mejor aún cada cuatro meses con el fin de mantener una protección elevada.

Bibliografía

- BEVERIDGE, W.I.B., MAHAFFEY, L.W. and ROSE, M.A. (1965): "Influenza in horses", *Vet Rec*, 77: 57-59.
- BINNS, M.M., DALY, J.M., CHIRNSIDE, E.D. *et al.* (1993): "Genetic and antigenic analysis of an Equine influenza H3 isolate from the 1989 epidemic", *Arch Virol*, 130: 33-43.
- CHAMBERS, T.M., SHORTRIDGE, K.F., LI, P.H. *et al.* (1994): "Rapid diagnosis of Equine influenza by the Directigen FLU-A enzyme immunoassay", *Vet Rec*, 135: 275-279.
- COOK, R.F., SINCLAIR, R., MUMFORD, J.A. (1998): "Detection of influenza nucleoprotein antigen in nasal secretions from horses infected with A/Equine influenza (H3N8) viruses", *J Virol Meth*, 20: 1-12.
- CULLINANE, A., WELD, J., OSBORNE, M. *et al.* (2001): "Field studies on equine influenza vaccination regimes in Thoroughbred foals and yearlings", *Vet J*, 161: 174-185.
- DALY, J.M., LAI, A.C.K., BINNS, M.M. *et al.* (1996): "Antigenic and genetic evolution of Equine H3N8 influenza A viruses", *J of Gen Virol*, 77: 661-671.
- DALY, J.M. and MUMFORD, J.A. (2001): "Influenza Infections". LEKEUX, P. (Ed.): *Equine Respiratory Diseases*, International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA. Texto completo en: http://www.ivis.org/special_books/Lekeux/daly/chapter_frm.asp?LA=1.
- DE LA RUA-DOMENECH, R., REID, A., GONZÁLEZ-ZARIQUEY, A. *et al.* (2000): "Modelling the spread of a viral infection in Equine populations managed in thoroughbred racehorse training yards", *Prev Vet Med*, 47: 61-77.
- DIXON, P.M., MCGORUM, B.C., MARLEY, C. *et al.* (1996): "Effects of equine influenza and tetanus vaccination on pulmonary function in normal and chronic obstructive pulmonary disease affected horses", *Eq Vet J*, 28: 157-160.
- GERBER, H. (1970): "Equine influenza: Clinical features, sequelae and epidemiology of equine influenza", En: *Proceedings of the 2nd Int Conf Eq Inf Dis* 1970: 63-80.
- GUO, Y., WANG, M., KAWAOKA Y. *et al.* (1992): "Characterization of a new avian-like influenza A virus from horses in China", *Virology*, 188: 245-255.
- GUO, Y., WANG, M., ZHANG, G.S. *et al.* (1995): "Seroepidemiological and molecular evidence for the presence of two H3N8 Equine influenza viruses in China in 1993-94", *J Gen Virol*, 76: 2.009-2.014.
- GUPTA, A.K., YADAV, M.P., UPPAL, P.K. *et al.* (1993): "Characterisation of Equine influenza isolates from the 1987 epizootic in India by nucleotide sequencing from the HA1 gene", *Eq Vet J*, 25: 99-102.

- HANNANT, D., EASEMAN, R. and MUMFORD, J. (1998): "Equine mucosal immune system: Intranasal vaccination with inactivated Equine influenza virus protects from infection", In: *Proceedings of the 8th Int Conf Eq Inf Dis*, pp. 50-56.
- ILOBI, C.P., NICOLSON, C., TAYLOR, J. *et al.* (1998): "Direct sequencing of the HA gene of clinical Equine H3N8 influenza virus and comparison with laboratory derived viruses", *Arch Virol*, 143: 891-901.
- KAWAOKA, Y. and WEBSTER, R.G. (1989): Origin of the hemagglutinin on A/Equine/Johannesburg/86 (H3N8): the first known outbreak of Equine influenza in South Africa, *Arch Virol*, 106: 159-164.
- LAI, A.C.K., LIN, Y.P., POWELL, D.G. *et al.* (1994): "Genetic and antigenic analysis of the influenza virus responsible for the 1992 Hong Kong Equine influenza epizootic", *Virology*, 204: 673-679.
- LIVESAY, G.J., O'NIELL, T., HANNANT, D. *et al.* (1993): "Outbreak of Equine influenza (H3N8) in the United Kingdom in 1989: diagnostic use of an antigen capture ELISA", *Vet Rec*, 133: 515-519.
- LUNN, D., HUSSEY, S., SEBRING, R. *et al.* (2001): "Safety, efficacy, and immunogenicity of a modified-live Equine influenza virus vaccine in ponies after induction of exercise-induced immunosuppression", *J Am Vet Med Assoc*, 218: 900-906.
- MILLER, W.C. (1965): "Equine influenza: further observations on the «coughing» outbreak", *Vet Rec*, 77: 455-456.
- MUMFORD, J.A., WOOD, J.M., FOLKERS, C. *et al.* (1988): "Protection against experimental infection with influenza virus A/Equine /Miami/63(H3N8) provided by inactivated whole virus vaccines containing homologous virus", *Epidem Inf*, 100: 501-510.
- MUMFORD, J.A., HANNANT, D. and JESSETT, D.M. (1990): "Experimental infection of ponies with Equine influenza (H3N8) viruses by intranasal inoculation or exposure to aerosols", *Equine Vet J*, 22: 93-98.
- MUMFORD, J.A., WOOD, J. (1992): "Establishing an acceptability threshold for equine influenza vaccines", *Dev Biol Stand*, 79: 137-146.
- MUMFORD, J.A., WILSON, H., HANNANT, D., *et al.* (1994): "Antigenicity and immunogenicity of equine influenza vaccines containing a carbomer adjuvant", *Epidemiol Infect*, 112: 421-437.
- MUMFORD, J.A., JESSETT, D., DUNLEAVY, U., *et al.* (1994): "Antigenicity and immunogenicity of experimental equine influenza ISCOM vaccines", *Vaccine*, 12: 857-863.
- MUMFORD, J.A., JESSETT, D.M., ROLLINSON, E.A. *et al.* (1994): "Duration of protective efficacy of equine influenza immunostimulating complex/tetanus vaccines", *Vet Rec*, 134: 158-162.

- NEWTON, J., MUMFORD, J. (1995): "Equine influenza in vaccinated horses", *Vet Rec*, 495-496.
- NEWTON, J.R., TOWNSEND, H.G.G., WOOD, J.L.N. *et al.* (2000): "Immunity to equine influenza: relationship of vaccine-induced antibody in young thoroughbred racehorses to protection against field infection with influenza A/Equine-2 viruses (H3N8)", *Equine Vet J*, 32: 65-74.
- OXBURGH, L., AKERBLUM, L., FRIDBERGER, T. *et al.* (1998): "Identification of two antigenically and genetically distinct lineages of H3N8 equine influenza virus in Sweden", *Epidemiol Infect*, 120: 61-70.
- OXBURGH, L., HAGSTROM, A. (1999): "A PCR based method for the identification of equine influenza virus from clinical samples", *Vet Microbiol*, 67: 161-174.
- OXBURGH, L., KLINGEBORN, B. (1999): "Cocirculation of two distinct lineages of equine influenza virus subtype H3N8", *J Clin Microbiol*, 37: 3.005-3.009.
- POWELL, D.G., WATKINS, K.L., LI, P.H. *et al.* (1995): "Outbreak of equine influenza among horses in Hong Kong during 1992", *Vet Rec*, 136: 531-536.
- ANESTAD, G., MAAGAARD, O. (1990): "Rapid diagnosis of equine influenza", *Vet Rec*, 126: 550-551.
- TOWNSEND, H. (2000): "The role of vaccines and their efficacy in the control of infectious respiratory disease of the horse", In: *Proceedings of the 46th Annual Conv Am Assoc Equine Pract 2000*: 21-26.

3.4 Influenza Canina

Es una infección respiratoria aguda del perro que cursa con una elevada morbilidad y un cuadro clínico caracterizado por tos productiva, fiebre leve y descarga nasal y que, en algunos casos, progresa a una neumonía grave con fiebre elevada.

Este cuadro fue descrito por primera vez en el año 2004 por la Dra. Cynda Crawford, de la Universidad de Florida, en galgos de carrera.

El virus se detectó más tarde en muestras de tejido pulmonar que se habían conservado de un grupo de perros de raza foxhound que padeció un cuadro de signos respiratorios, depresión y ataxia en el que habían muerto algunos animales y se detectaron anticuerpos en los supervivientes.

Desde el primer caso en Florida, la enfermedad se ha difundido constantemente en Estados Unidos y ha sido descrita en perreras de cría y de sociedades protectoras, tiendas de y clínicas de animales distribuidas por todos los Estados Unidos. En la página web del Cornell's Animal Health Diagnostic Centre (<http://diaglab.vet.cornell.edu/issues/civ.asp>) figuran los datos de los casos diagnosticados en los diversos estados de Estados Unidos. A comienzos de septiembre de 2006, se habían encontrado perros positivos en más de 20 estados americanos y es muy probable que la difusión de la enfermedad continúe.

Transmisión de virus aviar de alta patogenicidad H5N1 al perro

Independientemente de la influenza canina como una enfermedad del perro, ha habido un caso de transmisión de virus H5N1 a esta especie que se comentará brevemente.

El virus actual aviar de alta patogenicidad de subtipo H5N1 ha cruzado en diversas ocasiones la barrera de especie y se habían descrito infecciones en félidos, como tigres, leopardos y gatos domésticos que habían consumido aves infectadas con distintas cepas de estos virus.

Recientemente se ha descrito en Tailandia un caso de influenza en un perro que había comido patos de una zona en la que había habido casos de influenza aviar de alta patogenicidad. A los cinco días de haber consumido la carne infectada, el perro manifestó fiebre, taquipnea y letargia y murió al día siguiente. En la necropsia, se observó descarga nasal sanguinolenta, edema y congestión pulmonar grave y congestión en otros órganos.

Se aisló virus de las muestras de pulmón, hígado riñón y orina y la cepa aislada se denominó A/Dog/Thailand/KU-08/04 (H5N1).

El análisis del virus demostró que la cepa era muy similar a las aisladas de tigres, pollos, patos y seres humanos infectados en Tailandia en el mismo momento en

el que el perro se infectó. Por tanto la infección se debió a virus que circuló durante la segunda onda epidémica en Tailandia a mediados de 2004.

Aunque solo se ha descrito este caso, el hecho es que el virus aviar ha afectado también a un perro, como se había descrito para los gatos. Estos hechos hacen necesaria la vigilancia de las mascotas en los posibles brotes de infección por virus H5N1 que puedan aparecer en cualquier lugar del mundo.

Etiología

En la primera descripción de influenza canina en Florida se realizaron análisis completos de las tres cepas de virus que se aislaron y de los anticuerpos de los perros supervivientes.

La actividad de la hemaglutinina de estos virus se inhibía con antiseros de referencia contra la H3 de caballo, pero no con antiseros específicos contra las hemaglutininas H1 a H11 y H13 de virus influenza A de origen aviar, porcino o humano. Se estudiaron también las secuencias de los 8 segmentos del ARN de las cepas y se comprobó que eran muy similares a las de cepas contemporáneas de virus influenza equinos H3N8, con las que tenían más de un 96% de identidad, mientras que los genes de cepas aviares, humanas y porcinas solo tenían una homología del 80 al 94%.

En consecuencia, todos los genes de los virus influenza aislados de los perros eran de origen equino, por lo que se llegó a la conclusión de que un virus influenza equino se había transmitido al perro. La cepa de referencia se denominó A/Canine/Florida/43/2004 (H3N8).

Se realizaron además análisis serológicos a los 73 perros del grupo y se comprobó que el 82% (9 de 11) de los perros enfermos y el 95% (59 de 62) de los perros que no habían tenido cuadro clínico habían seroconvertido, lo que indicaba que el virus se difundía con eficacia de unos perros a otros y que había también infecciones subclínicas.

Se encontraron también anticuerpos en sueros de perros que habían sido recogidos desde al año 2000 de grupos de galgos de carreras que habían tenido cuadros respiratorios de etiología desconocida entre 1999 y 2003 y se aisló un virus prácticamente idéntico (99%) de muestras conservadas de galgos que murieron de una bronconeumonía hemorrágica en marzo de 2003. Más tarde se aisló un virus similar de un galgo enfermo en Texas y se detectaron además anticuerpos en diferentes localizaciones.

Cuando se analizó la HA de los virus aislados en Florida de 2003 y 2004 y del aislado de Texas, se comprobó que estos virus formaban un solo grupo monofilético

y que probablemente procedían de una única transmisión interespecífica del caballo al perro. Los genes tenían una relación muy estrecha con el linaje H3 denominado "equido Florida" que emergió en la década de 1990.

Se compararon las secuencias de aminoácidos de las HA de los virus caninos con las de virus equinos contemporáneos para estudiar los cambios en la HA que podrían haber facilitado la infección de los perros con virus de caballos y se encontraron cuatro diferencias cuya importancia en la adaptación del virus al perro no está aún clara, pero se han encontrado en otras ocasiones diferencias similares en la secuencia de aminoácidos relacionadas con la transmisión interespecífica de los virus influenza.

La transmisión interespecífica de un virus influenza completo desde una especie de mamífero a otra es relativamente rara. Hay evidencias de transmisión de virus influenza desde el cerdo al hombre pero sin que haya habido adaptación de los virus influenza porcinos al ser humano. En el caso de la influenza canina, ha habido una transmisión interespecífica claramente demostrada desde el caballo y el virus influenza canino está bien adaptado a su hospedador y se disemina con facilidad en las poblaciones de perros.

Epidemiología

Por lo que se sabe hasta ahora, la única especie receptiva a la infección con virus influenza caninos es el perro. Es posible que otras especies de cánidos también los sean, pero no hay ninguna evidencia de que los perros con influenza puedan infectar al hombre.

Entre los perros no existe ningún factor de riesgo conocido más que la raza, ya que los galgos son los que padecen una enfermedad más grave.

La enfermedad se transmite principalmente por vía respiratoria. Los perros infectados pueden eliminar virus durante el período de incubación, antes de tener signos clínicos, ya que el período de incubación es de 2 a 5 días tras la infección y la eliminación máxima de virus sucede a los 2-4 días de la infección y esta eliminación se mantiene como máximo hasta los 7 días postinfección. No hay perros portadores una vez pasada esta fase.

Por otra parte, también son comunes las infecciones subclínicas y, por tanto, un perro puede ser contagioso sin manifestar signos clínicos o manifestando signos muy leves.

El virus eliminado por los perros infectados puede contaminar fomites (ropa, calzado, material, etc.) que pueden contagiar indirectamente a otros perros. El virus puede mantenerse viable en el ambiente durante una semana, pero es inactivado con facilidad por la mayoría de los desinfectantes habituales.

La transmisión a cierta distancia mediante aerosoles puede ser importante en la diseminación de la influenza canina como en otras infecciones respiratorias del perro. Cuando se han mantenido perros con influenza grave en unidades de cuidado intensivo sin separación de espacio aéreo, se ha conseguido evitar la transmisión a otros perros alojados en la misma sala cuando se ha tenido un cuidado estricto con los fomites.

Patogenia

En la necropsia de los perros del primer foco descrito se observaron hemorragias extensivas en los pulmones, el mediastino y la cavidad pleural. Histológicamente había bronconeumonía supurativa con traqueitis, bronquitis y bronquiolitis y el epitelio de los conductos respiratorios así como la luz de éstos estaban infiltradas con neutrófilos y macrófagos.

Tras el aislamiento inicial, se realizaron infecciones experimentales por vía intratraqueal e intranasal en perros de raza beagle. En ambos casos, los perros tuvieron fiebre pero no cuadro respiratorio.

En la necropsia se observó traqueitis, bronquitis y bronquiolitis hiperplásica necrotizante y se detectó antígeno vírico en las células epiteliales de los bronquios, los bronquiolos y las glándulas bronquiales.

Cuadro clínico

Cuando la influenza canina afecta a un grupo de perros por primera vez, se infectan el 100% de los animales aunque hasta un 20% pueden tener infecciones subclínicas.

El cuadro clínico es similar al del proceso respiratorio más común en los lugares donde se alojan muchos perros, la llamada "tos de las perreras", pero a diferencia de ésta que afecta más a los cachorros, la influenza afecta por igual a perros de todas las edades ya que no tienen ninguna inmunidad.

Los signos en la mayor parte de los perros enfermos son fiebre leve, tos al principio seca y luego húmeda que dura de 10 a 30 días y que no responde a los anti-tusígenos y una descarga nasal espesa y a veces purulenta (cuando hay infecciones bacterianas secundarias) o con algo de sangre. La administración de antibióticos no mejora los signos clínicos a menos que haya infecciones bacterianas secundarias.

En algunos perros, tras una semana de tos el cuadro progresa y hay fiebre alta (40-41°C) y neumonía con disnea y taquipnea y en las radiografías se observan consolidaciones más o menos amplias en los pulmones. La neumonía frecuentemente se complica con infecciones bacterianas por *Staphylococcus* spp, *Streptococcus* spp, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pasteurella multocida* y *Mycoplasma* spp. La mortalidad puede llegar al 5%.

Diagnóstico

El diagnóstico puede ser directo o indirecto, pero actualmente es más fiable el indirecto.

Para el diagnóstico indirecto se emplean pares de sueros ya que la detección de anticuerpos en una sola muestra de suero solo confirma que el perro ha estado infectado, pero no puede asegurarse que la infección sea reciente. El primer suero debe ser recogido en los primeros siete días del cuadro clínico y el segundo de dos a tres semanas después.

Los sueros se examinan mediante la prueba de inhibición de la hemaglutinación y un aumento del título de 4 veces o más indica una infección activa.

Para el diagnóstico directo se emplea la técnica de RT-PCR que, aunque es una técnica rápida y muy sensible, puede dar resultados falsos negativos debido al corto período de eliminación del virus. Para esta técnica, deben recogerse hisopos con secreciones orofaríngeas en los primeros 2-4 días de la infección, es decir, en cuanto aparecen los primeros signos clínicos. También se puede aplicar la RT-PCR sobre muestras de pulmones y de tráquea en los perros que hayan muerto de la enfermedad.

El aislamiento es poco fiable para confirmar los brotes de influenza canina y puede dar falsos negativos probablemente debido al corto período de eliminación del virus. En las infecciones experimentales se ha comprobado que es más probable aislar el virus de hisopos nasales que de hisopos nasofaríngeos recogidos en el mismo momento. No obstante, siempre que sea posible deben enviarse muestras para el aislamiento con el fin de conservar las cepas y estudiar su posible evolución.

Tratamiento

No hay tratamiento específico. El oseltamivir (Tamiflu®) no debe utilizarse para tratar perros porque no se conoce la dosis ni el tiempo apropiado de tratamiento. Además, en el hombre solo tiene buena eficacia si se emplea en las primeras 48 horas de la infección y es difícil reconocer clínicamente y diagnosticar la influenza canina en este tiempo. Por otra parte, el Tamiflu debe reservarse exclusivamente para su uso en el hombre.

Las infecciones bacterianas secundarias son muy frecuentes y es conveniente el empleo de antibióticos. En general las cefalosporinas son convenientes para el tratamiento de las complicaciones de las formas más benignas de la influenza.

Los antibióticos eficaces contra *Bordetella bronchiseptica*, que participa en la tos de las perreras, como la doxicilina, la combinación amoxicilina clavulánico o la genta-

micina generalmente no son tan eficaces en el tratamiento de las complicaciones bacterianas de la influenza.

En los casos más graves, la influenza canina puede complicarse con infecciones causadas por *Pasteurella multocida*, *Staphylococcus intermedius*, *Streptococcus canis* y distintas especies de *Mycoplasma spp.* Lo ideal es hacer un lavado traqueal para poder identificar las bacterias presentes y hacer los antibiogramas correspondientes. Si hay que hacer un tratamiento empírico, debe elegirse una combinación de antibióticos de amplio espectro como una fluoroquinolona con penicilina que se administrará por vía oral o parenteral.

Los antitusígenos no suelen tener eficacia y no deben administrarse cuando hay tos productiva y la terapia intravenosa de soporte ayuda a combatir el cuadro.

Profilaxis y control

El virus se transmite por vía respiratoria y por fomites. Los perros lo eliminan hasta tres días antes de manifestar signos clínicos, por tanto cuando se diagnostica la enfermedad en una perrera hay que determinar qué animales pueden haber sido infectados y separarlos del resto. Lo ideal es colocarlos en otra sala con ventilación independiente.

El virus puede mantenerse una semana en el ambiente, pero es fácilmente inactivado por los desinfectantes habituales.

Hoy día no hay vacunas disponibles contra la influenza canina. Las vacunas contra la influenza equina que contienen virus del mismo subtipo H3N8 no son eficaces y no deben usarse en perros.

Los perros deben vacunarse contra otras infecciones respiratorias que pueden complicar la influenza tanto víricas (moquillo, adenovirus-2, parainfluenza) como bacterianas (*Bordetella bronchiseptica*)

Bibliografía

- CHANG, C.P., NEW, A.C., TAYLOR, J.F. *et al.* (1976): "Influenza virus isolation from dogs during a human epidemic in Taiwan", *Int J Zoon*, 3: 61-64.
- CLARK, A. (2005): "Canine influenza virus surfaces", *J Am Vet Med Assoc*, 227 (9): 1.377-1.378.
- CRAWFORD, P.C., DUBOVI, E.J., CASTLEMAN, W.L. *et al.* (2005): "Transmission of Equine Influenza Virus to Dogs", *Science*, 310 (5.747): 482-485.
- MARCIN VON GROTHUSS, M., RYCHLEWSKI, L., CRAWFORD, P.C. *et al.* (2006): "Influenza mutation from equine to canine", *Science*, 311: 1.241-1.242.
- NIKITIN, T., COHEN, D., TODD, J.D. *et al.* (1972): "Epidemiological studies of A/Hong Kong/68 virus infection in dogs", *Bull WHO*, 47: 471-479.
- PANIKER, C.K., NAIR, C.M. (1972): "Experimental infection of animals with influenza virus types A and B", *Bull WHO*, 47: 461-463.
- ROMVÁRY, J., RÓZSA, J., FARKAS, E. (1975): "Infection of dogs and cats with the Hong Kong influenza A (H3N2) virus during an epidemic period in Hungary", *Acta Vet Acad Scien Hung*, 25: 255-259.
- SONGSEEM, T., AMONSIN, A., JAM-ON, R., SAE-HENG, N., *et al.* (2006): "Fatal avian influenza A H5N1 in a dog", *Emerg Infect Dis*, 12 (11): 1.477-1.747.
- SMITH, K.C., DALY, J.M., BLUNDEN, A.S., LAWRENCE, C.J. (2005): "Canine influenza virus", *Vet Rec*, 157: 599.
- TODD, J.D., COHEN, D. (1968): "Studies of influenza in dogs: 1. Susceptibility of dogs to natural and experimental infection with human A2 and B strains of influenza virus", *Am J Epidem*, 87: 426-438.

4. LA GRIPE EN EL HOMBRE

4.1 Epidemiología de la gripe humana

Las epidemias anuales de gripe durante los meses fríos son consecuencia de las *variaciones menores* de los tipos de virus A y con menor frecuencia de virus de tipo B. En la actualidad están ocasionados, indistinta o simultáneamente por subtipos de virus A (H1N1 y H3N2) y por virus de tipo B, solos o en combinación. La aparición de nuevas variantes menores tiende a hacer desaparecer de la circulación a las anteriores por distintos factores, entre los cuales la disminución de la población susceptible es importante, provocando la extinción de la variante antigua en 1 ó 2 años.

Las pandemias de gripe están producidas por subtipos nuevos (*variantes mayores* del virus gripal A, que aparecen por reordenamiento genético o por salto directo de especie, como ocurrió en la pandemia de 1918. Es característica la presentación en varias ondas epidémicas, que pueden no ocurrir en los meses fríos, difundiéndose en pocos meses por todo el mundo. La gripe pandémica tiene una enorme repercusión sobre la mortalidad en la población.

La gripe tiene una transmisión preferentemente interhumana ya que existe cierto grado de restricción de hospedador. Las infecciones por virus gripal A de los mamíferos y aves no se transmiten habitualmente al hombre. Como la mayoría de los virus cubiertos, la membrana lipídica condiciona que los virus gripales A y B humanos sean muy sensibles al éter y a los agentes externos. Su escasa resistencia en el medio ambiente y su vía de eliminación por secreciones respiratorias explican su transmisión habitual por vía directa aérea.

La fuente de infección la constituye el hombre enfermo y los casos asintomáticos. Los fenómenos de agregación, más frecuentes en los meses fríos y en las instituciones cerradas, favorecen la difusión de los virus gripales, cuya transmisibilidad por microaerosoles es una de las más importantes entre todas las infecciones humanas. Sólo la existencia de inmunidad por contactos previos con virus antigénicamente próximos ó idénticos hacen refractarias a las personas.

Las epidemias progresan en la población a partir de los niños a través de los grupos familiares y en las instituciones cerradas (guarderías, colegios, residencias de

ancianos, cuarteles, etc.) afectando al 2-8% de la población. En los países de clima templado, los virus gripales se aíslan durante todo el año, y pueden existir más casos en la estación húmeda

Infección humana y acción patógena

El virus llega por vía aérea a la mucosa respiratoria, donde puede ser neutralizado por los anticuerpos locales de infecciones anteriores. También contribuyen a la defensa los inhibidores inespecíficos presentes en el moco y el sistema mucociliar.

La infección se inicia por la fijación del virus a los receptores mucoprotéicos de las células del epitelio columnar respiratorio, donde tiene lugar una intensa replicación en las 48-72 horas siguientes y durante un periodo más largo en niños. Desde aquí el virus es eliminado en grandes dosis infectantes por microaerosoles (gotitas de Flügge) emitidos al hablar, estornudar o toser.

El grado de replicación del virus en la mucosa respiratoria, la acción de la NA vírica, que facilita la rotura de la mucoproteína de las secreciones, y la formación de gotitas muy pequeñas cargadas de virus son propiedades biológicas distintas entre los virus de origen aviar, de mamíferos y de humanos.

Desde la mucosa respiratoria, el virus se difunde por contigüidad y ocasiona un proceso inflamatorio con necrosis del epitelio ciliado de las vías respiratorias superiores. También puede afectar a las vías respiratorias inferiores (bronquios, bronquiolos y alvéolos) y causar serias complicaciones.

El virus gripal produce infecciones con una repercusión sistémica importante y síntomas respiratorios. La enfermedad tiene mayor incidencia en los niños y es más grave en las edades avanzadas, lo que se relaciona con las experiencias antigénicas previas, las enfermedades subyacentes y el importante papel de colegios y guarderías como factores de agregación que favorecen la difusión.

La gravedad de la gripe varía ampliamente en función de la cepa causal y de los factores de riesgo de complicaciones presentes en los individuos afectados. La virulencia de una cepa de virus gripal se caracteriza por su transmisibilidad o capacidad de difusión, por sus determinantes de patogenicidad y por la gama de hospedadores a las que es capaz de infectar.

La HA es el principal determinante de la virulencia. Precisa activarse para ser capaz de infectar a las células diana. La activación proteolítica de la HA y la glucosilación de la cadena polipeptídica se producen en la célula hospedadora en el curso de la maduración del virus (proteólisis postraslacional). Se ha descrito una elevada virulencia de algunas cepas aviarias (H5 y H7) fuera de las vías respiratorias y del aparato digestivo, asociada a la inserción de múltiples aminoácidos básicos próximos

al sitio de escisión proteolítica de la HA. Dicha característica facilita la escisión por otras enzimas, dotando al virus mayor infecciosidad para tejidos distintos del respiratorio, lo que ayuda a explicar su mayor virulencia y la capacidad de franquear más fácilmente la barrera interespecie.

Algunos de los determinantes señalados son factores necesarios, pero insuficientes para explicar el complejo problema de la patogenicidad de los virus gripales. En los virus humanos, la transmisión parece guardar relación con el tamaño de los aerosoles, facilitando la propagación del virus, aspecto en el que parecen intervenir la acción del NA y otras propiedades biológicas del virus. Todas las combinaciones genéticas estudiadas permiten asegurar que la patogenicidad no depende de un solo gen, sino de una determinada constelación en la que intervienen los ocho segmentos genómicos y desempeñan un importante papel, además de los genes de la HA y de la NA, los segmentos que codifican el complejo RNA-polimerasa y la NP.

4.2 Clínica de la gripe humana

La gripe no complicada o síndrome gripal es el cuadro más frecuente producido por los virus gripales A y B. Al inicio, las manifestaciones sistémicas predominan sobre las respiratorias.

El espectro de signos y síntomas de la gripe es muy amplio, aunque los básicos son comienzo brusco, fiebre, cefalea, quebrantamiento general y síntomas respiratorios.

Los síntomas pueden cambiar en función de la edad, los hábitos de la persona, los procesos gripales sufridos anteriormente, la virulencia de las cepas y las enfermedades subyacentes. Entre estas cabe destacar las patologías crónicas, procesos cardiopulmonares e inmunodepresión. La infección gripal puede producir también formas ambulatorias leves semejantes al resfriado común, bronquitis aguda, faringitis e infecciones inaparentes.

La sospecha de una infección gripal debe descartar otras infecciones víricas respiratorias ocasionadas por otros virus respiratorios (virus respiratorio sincitial, virus parainfluenza, metaneumovirus, adenovirus, rinovirus y coronavirus) que producen casos esporádicos y brotes epidémicos, sobre todo en los niños. Por ello, es preciso tener en cuenta la situación epidemiológica de la población con las informaciones emanadas de las autoridades sanitarias en función de la actividad gripal confirmada por los laboratorios.

En la descripción de los síntomas de la gripe humana se debe distinguir la gripe de los adultos y de los niños, y considerar la gripe en grupos de especial riesgo y la presentación de las complicaciones de la gripe.

La gripe en los adultos

La gripe se caracteriza por un comienzo brusco tras un periodo de incubación breve (24-72 horas) que permite, en casos epidémicos, "identificar" la fuente de contagio entre los contactos.

El cuadro comienza con sensación distérmica importante y escalofríos que normalmente obligan a permanecer en cama. La fiebre alcanza generalmente los 38-39,5°C. Hasta el 20% de los casos sufren fiebres o picos febriles de 40-41°C. La fiebre suele durar por término medio 3,5 días con un intervalo entre 1 y 8 días.

La cefalea suele ser intensa y posterior al inicio de la fiebre; la anorexia y las mialgias afectan principalmente a la espalda y a los miembros, acentuándose al moverse el enfermo en la cama o con la presión de las masas musculares a la palpación. La tos suele ser no productiva y puede dar paso a congestión nasal y, raras veces, a afonía o dolor retroesternal. La auscultación pulmonar revela en el 10% de los pacientes roncus y sibilancias que indican la participación bronquial. Puede observarse obstrucción nasal menos intensa que la del catarro común. En el 10-15% de los casos se palpan ganglios cervicales pequeños, rodaderos y blandos.

Las manifestaciones digestivas aparecen en el 2-3% de los casos confirmados de gripe; las más frecuentes son los vómitos, seguidos por la diarrea, en menor proporción, y por los dolores abdominales, que son raros, ya que en general los pacientes refieren estreñimiento en el curso de la enfermedad.

Otras manifestaciones clínicas son: dolor ocular retroorbitario, fotofobia, lagrimeo y sensación de quemazón ocular. La evolución del cuadro es generalmente benigna y autolimitada; el periodo de máxima intensidad del cuadro sistémico y síntomas mayores dura 3-5 días por término medio, aunque la astenia y la tos pueden persistir una e incluso dos semanas más.

La gripe en los niños

La infección gripal en los niños y adolescentes ocasiona fiebre más elevada que en los adultos. Los recién nacidos a menudo presentan síntomas poco específicos con apnea y rechazo del alimento y cuadros respiratorios más semejantes al crup y a la bronquiolitis. En casi la mitad de los niños menores de 4 años se aprecia un grado importante de somnolencia y letargia. Más del 20% de los niños hospitalizados menores de 5 años presentan cuadros convulsivos y una mayor incidencia de otitis media (4-5%). En los lactantes menores de 6 meses se dan abdominalgias, vómitos y diarrea. El síndrome sistémico gripal puede ser especialmente intenso y postrante en niños pequeños.

La gripe en grupos de riesgo

La gripe en pacientes con enfermedades de base produce descompensaciones, que se traducen en un incremento de la mortalidad o de morbilidad grave (enfermos crónicos cardiopulmonares).

En los enfermos cardiacos, la gripe se asocia a cuadros isquémicos y es un factor de riesgo para el infarto de miocardio. En los periodos epidémicos las muertes de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) pueden aumentar hasta un 50%. En diabéticos, el riesgo de neumonía asociada a gripe es 1,7 veces mayor que en la población general. La combinación de neumonía gripal y diabetes es especialmente grave, y la mortalidad en estos casos muy importante. La exacerbación del asma o el agravamiento en la fibrosis quística son aspectos que han de tenerse en cuenta. Durante los grandes brotes epidémicos de virus A, la gripe es una importante causa de infecciones nosocomiales e instituciones cerradas. La edad y la institucionalización son factores determinantes, siendo los internados en residencias geriátricas un grupo especialmente vulnerable y, en menor medida, los de centros de internamiento psiquiátrico, hospicios y cuarteles.

En las embarazadas, se ha comprobado una mayor incidencia de complicaciones entre el segundo y el tercer trimestre de la gestación, pero no se ha demostrado riesgo añadido de malformaciones congénitas.

Complicaciones de la gripe

Las complicaciones de la gripe se presentan en todas las edades, pero son más frecuentes y graves en personas con patologías crónicas subyacentes, con inmunodepresión o de edad avanzada.

Algunas, como el síndrome de Reye, son exclusivos de niños y jóvenes. Los más frecuentes son las respiratorias, y entre las no respiratorias se incluyen manifestaciones cardiovasculares, musculares, nerviosas, renales, endocrinas, gastrointestinales y hemáticas. Las complicaciones más frecuentes en niños son otitis media, traqueobronquitis, laringotraqueitis y bronquiolitis.

La bronquitis aguda es la complicación respiratoria más frecuente. Está asociado a pacientes de edad avanzada. La más grave es la neumonía primaria vírica, más frecuente con los virus A. El cuadro gripal de los primeros días da paso a fiebre alta que no remite, tos, disnea y cianosis. El deterioro de la función pulmonar y del paciente es rápido, la mortalidad muy elevada y la supervivencia media es inferior a una semana. La neumonía secundaria se debe a la sobreinfección bacteriana de la lesión pulmonar producida por el virus gripal.

Se han constatado complicaciones cardíacas transitorias hasta en el 80% de los casos hospitalizados por gripe y en el 40% en el resto. En ocasiones, persisten meses o años, y unidas a alteraciones previas subyacentes suelen ser causa de arritmia grave o miocardiopatía congestiva.

El *síndrome de Reye* es una encefalopatía con degeneración hepática grasa que ocurre en la infancia (2 a 18 años) y cursa con una alta mortalidad (10-40%). Asociado a diversas infecciones víricas, sobre todo a varicela, se presenta como una complicación de la gripe B, en menor medida de la gripe A, y en particular con los niños tratados con aspirina en periodos prolongados.

Cuadro clínico de la gripe A/H5 en el ser humano

En 1997 se demostró la transmisión de la gripe aviar al ser humano en el episodio de Hong Kong ocasionado por el virus gripal A/H5N1. Ocurrieron 18 casos con 6 defunciones. A partir de 2003 y hasta septiembre de 2006 se han producido 256 casos con 152 defunciones en Vietnam, Tailandia, Camboya, China, Indonesia, Turquía, Egipto, Iraq, Azerbaijan y Djibouti. Los casos humanos han sido causados por el mismo subtipo (A/H5), que se ha difundido entre las aves silvestres y de granja en muchos países de Asia, Europa y Africa.

Los casos humanos se han presentado en personas con estrecho contacto con aves enfermas. La probable transmisión interhumana, persona a persona, se ha informado en un grupo familiar aislado. En todo caso, hasta ahora esta transmisión ha sido poco eficiente. Por el momento, la transmisión interhumana eficaz (condición necesaria para una pandemia humana) no se ha producido.

Los casos humanos de origen aviar A/H5 tienen un periodo de incubación de 2 a 8 días. Los pacientes presentan fiebre alta y un síndrome gripal similar a la gripe común, pero más grave y con síntomas del tracto respiratorio inferior. Algún caso aparece con diarrea y otros con un síndrome diarreico y encefalopatía sin síntomas respiratorios.

En conjunto, los casos humanos por A/H5N1 son graves; la presentación de neumonía vírica conduce a un síndrome respiratorio agudo y severo y finalmente a un fallo multiorgánico con implicación cardíaca y renal que lleva a la muerte. La letalidad (casos/defunciones) es variable en las series declaradas en diversos países, pero la media alcanza el 50%.

Diagnóstico

El síndrome gripal puede diagnosticarse clínicamente cuando existe evidencia epidémica contrastada. El diagnóstico virológico se dirige a descartar o confirmar los múltiples virus respiratorios que producen otros cuadros respiratorios, a la confir-

mación de los primeros casos de un brote gripal, al estudio de los casos graves y a las complicaciones y al estudio antigénico y genético del virus gripal responsable.

El diagnóstico de laboratorio de gripe puede hacerse por métodos directos e indirectos/serológicos.

Los primeros son más rápidos y sensibles. Las muestras deben recogerse en los 3 primeros días del inicio de los síntomas. Se recomiendan exudados faríngeos o nasofaríngeos, aspirados nasofaríngeos y lavados nasales, estos últimos de especial utilidad en los niños. Para el aislamiento clásico se emplean células MDCK en cultivo rápido y se detecta la presencia del virus gripal A y B con anticuerpos monoclonales frente a sus correspondientes antígenos a las 24 y 72 horas. Existen métodos rápidos (ELISA de membrana, inmunocromatografía capilar e inmunofluorescencia) de menor sensibilidad que facilitan el diagnóstico en pocos minutos. La ampliación genómica (RNA-PCR) es en cambio muy sensible y específica.

El diagnóstico indirecto o serológico es útil para estudios seroepidemiológicos pero no es adecuado para un diagnóstico precoz.

4.3 Control de la gripe humana

El control de la gripe humana, subsidiaria de la gripe animal en el caso del virus gripal A, descansa en tres pilares fundamentales: vigilancia, prevención y tratamiento. En una monografía consagrada a las consecuencias de la gripe aviar sería excesivo detallar estos elementos básicos; por ello, se comentan solo unas breves notas sobre la prevención y el tratamiento.

La prevención de la gripe común estacional se basa en la vacunación trivalente anual. Se realiza a partir de octubre en el Hemisferio Norte con tres virus inactivados: A/H1N1, A/H3N2 y B. Su composición precisa se decide en febrero a través del Programa Internacional de la OMS. La industria farmacéutica dispone de siete meses para su preparación.

Se administra a las personas de riesgo que se indican en los programas de vacunación de las Comunidades Autónomas y está muy bien protocolizado. Es recomendable también a todas las personas sanas sin factores de riesgo. Los niños sin factores de riesgo no está indicada la vacunación en Europa. Entre las intervenciones sanitarias se considera que la vacuna antigripal dispone de una relación coste-eficiencia-beneficio excelente.

Los tratamientos antivíricos tienen un lugar limitado en el control de la gripe. El síndrome gripal en personas sanas requiere solo tratamiento sintomático. Los casos graves y las complicaciones necesitan otras medicaciones y el uso, poco difundido, de amantadina y zanamivir.

Otro antivirico que no está por el momento en nuestro mercado, es el oseltamivir. Este medicamento, eficaz sobre las infecciones humanas y aviares (incluida la A/H5) es de reserva en manos de las autoridades sanitarias. De todas formas, no es la panacea, como exageran los medios de comunicación. Si se presenta una pandemia por A/H5N1, lo importante es disponer de la vacuna frente a la cepa pandémica. Existen datos alentadores para conseguir este objetivo.

Bibliografía

- Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad, Dirección General de Salud Pública y Consumo: Programa de Vigilancia de la Gripe, 2006-2007. Red de Médicos Centinelas de Castilla y León y el Centro de la Gripe de la Universidad de Valladolid.
- NICHOLSON, K.G. (1998): "Human influenza". En: NICHOLSON, K.G., WEBSTER, R.G., HAY, A.J. (Eds), *Textbook of Influenza*. Blackwell Science. London. p. 219-264.
- ORTIZ DE LEJARAZU, R., RODRÍGUEZ TORRES, A. (2006): "Gripe". En: AUSINA, V., MORENO, S. (Dirs). *Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Ed. Médica Panamericana. Madrid. p. 855-871.
- RODRÍGUEZ TORRES, A., CASTRODEZA, J., ORTIZ DE LEJARAZU, R. (2003): "Vacuna antigripal". En: SALLERAS L. (Dir). *Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones*, 2ª ed. Masson SA. Barcelona. p. 331-362.
- RODRÍGUEZ TORRES, A., ORTIZ DE LEJARAZU, R., CASTRODEZA, J. (2004): "Gripe". En: ROZMAN, C., CARDELLAC, F. (Dirs) Farreras-Rozman, *Medicina Interna*, 15ª ed. Vol. II. Elsevier España S.A. Madrid. p. 2.490-2.496.
- WHO Report. En: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/index.html
- WRIGHT, P.F., WEBSTAR, R.G. (2001): "Orthomyxoviruses". En KNIPE D.M., HOWLEY P.M. (Eds) *Fields Virology*, 4th ed, vol I. *Lippincott Williams Wilkins*. Philadelphia. p 1.533-1.579.
- Writing Committee of the World Health Organization (WHO) *Consultation on human influenza A/H5*. 2005. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med*, 353: 374-385.

5. AVES SILVESTRES E INFLUENZA. MEDIDAS DE VIGILANCIA Y CONTROL EN ESPAÑA Y EN CASTILLA Y LEÓN

5.1 Introducción

Se conoce desde hace muchos años que las aves silvestres y especialmente las acuáticas del orden *Anseriformes* y de la familia *Anatidae* (familiarmente los patos, gansos, ocas y cisnes) y del orden *Charadriiformes* (gaviotas y aves de ribera) son los reservorios naturales de los virus influenza A. En ellas se han aislado los 16 subtipos de HA y los 9 subtipos de NA descritos hasta el momento.

Este hecho es preocupante en la epidemiología de la influenza ya que muchas de estas aves son migratorias y recorren grandes distancias, pudiendo servir así de vehículos de diseminación de los virus que portan. Así las aves silvestres pueden introducir cepas exóticas en una región geográfica en la que antes no existían y estas cepas además pueden recombinarse con los virus “nativos” y generar cepas nuevas que pueden ser diferentes tanto en sus características antigénicas como en sus propiedades biológicas.

Las aves acuáticas infectadas con virus influenza A los eliminan principalmente en las heces y estos virus pueden mantenerse infecciosos en el agua contaminada durante mucho tiempo, especialmente en condiciones de baja temperatura y escasa radiación solar.

Las aves acuáticas jóvenes son las más receptivas y en muchos puntos de cría de aves acuáticas en todo el mundo, se ha demostrado que están infectados un porcentaje alto de los pollos nacidos en el año y que los títulos de virus son más altos hacia el final del verano, cuando las aves empiezan a abandonar sus áreas de cría. Durante la migración, pueden llegar así nuevas cepas de virus a las áreas de invernada y diseminarse entre poblaciones de aves acuáticas que muchas veces proceden de áreas de cría muy distantes geográficamente.

En la historia de la influenza aviar, ha habido abundantes focos de influenza aviar de alta patogenicidad que se han originado a partir de virus de baja patogenicidad trans-

mitidos por aves acuáticas. No obstante, desde hace más de cuarenta años no ha habido focos espontáneos de influenza aviar de alta patogenicidad en aves silvestres.

En estudios de vigilancia epidemiológica en Europa durante los últimos años solo se han aislado virus de subtipos H5 y H7 de aves silvestres muertas. Las cepas aisladas eran similares a las de los brotes de influenza aviar de alta patogenicidad registrados en el continente europeo desde 1997 en Italia y en Holanda y la mayor parte de aves silvestres muertas se encontraron próximas a focos en aves domésticas.

La situación actual es diferente. El gran brote de influenza en el Lago Quinghai en China en abril de 2005 fue seguido de una expansión hacia el oeste del virus H5N1 asiático de alta patogenicidad.

Los expertos consideran al ánade real o azulón (*Anas platyrhynchos*) como la principal especie vectora del virus tanto por las características de la infección y de la enfermedad en esta especie como por su abundancia numérica y su amplísima distribución geográfica. Entre las acuáticas silvestres es quizá la especie que mejor se adapta a diferentes hábitats y puede encontrarse en arroyos, ríos, charcas, lagunas, presas, pantanos, humedales, etc. en gran cantidad. Esta especie es también un habitante bastante habitual en parques y zonas verdes urbanas con estanques así como en los ríos que cruzan algunas de nuestras ciudades.

Si el ánade real es el principal vector, se considera a los cisnes y especialmente al cisne mudo (*Cygnus olor*) como las aves centinela ya que son especialmente receptivos a la infección y suelen ser las primeras que aparecen muertas cuando el virus llega a una zona virgen.

La prevalencia es mayor en los patos de superficie (ánades, silbones y cercetas) que en los patos buceadores (porrones, serretas, malvasías y negrones). Los patos eliminan más virus por vía respiratoria que por vía digestiva, por lo que las muestras de hisopos faríngeos son más convenientes que las de hisopos cloacales para detectar las infecciones.

En las aves silvestres, el riesgo de infección depende de factores como el número de animales eliminadores y receptivos, el origen geográfico y el comportamiento, incluyendo su posible contacto con aves domésticas explotadas al aire libre.

La diseminación inicial del virus desde los primeros casos detectados en aves silvestres es la que aparece en la tabla siguiente:

País	Especies	Fecha
Hong Kong	Halcón peregrino y garza real	Enero 2004
Camboya	Grullas de un zoo	Febrero 2004
Japón	Cuervos	Mayo 2004
Corea del Sur	Urracas	Marzo 2004
Tailandia	Cigüeñas, cormoranes, palomas...	Diciembre 2004
China	Garza real	Diciembre 2004
China	Lago Quinghai: diversos tipos de gansos, gaviotas, cormoranes y patos	Abril 2005
Mongolia	Gansos índicos y cisnes mudos	Agosto 2005
Siberia	Aves acuáticas silvestres	Agosto 2005
Kazakhstan	Aves acuáticas silvestres	Agosto 2005

Tras estos focos iniciales, la influenza se extendió a África y a Europa alcanzando también España con un solo caso.

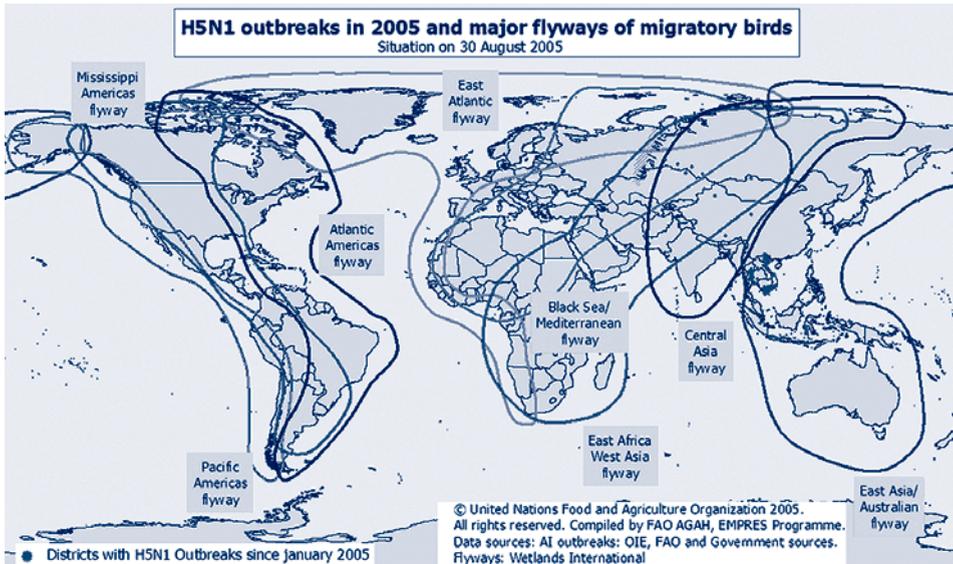
La situación y su posible impacto en aves silvestres se revisará resumidamente en este capítulo.

5.2 Migraciones de aves e Influenza

5.2.1 Principales rutas migratorias

Los ornitólogos hablan de pasillos, caminos, vías, y rutas migratorias, que vienen estudiándose desde hace muchos años con el fin de definir las todo lo posible.

En el mapa siguiente de la FAO se observan las que se consideran principales rutas mundiales y su relación con la influenza:



En realidad las aves son “móviles” por su propia naturaleza, aunque haya especies que pasan toda su vida en un territorio limitado y otras que recorren miles e incluso decenas de miles de kilómetros en función de la época del año.

La migración de las aves se realiza en un frente tan amplio que los días con las condiciones atmosféricas y físicas del terreno son favorables, pueden pasar por todo el territorio. Ahora bien si las condiciones atmosféricas no son las idóneas y sobre todo si hay obstáculos físicos, como las grandes cordilleras montañosas o grandes extensiones de agua, las aves suelen concentrarse en su mayor parte unos puntos muy concretos para salvar estos obstáculos geográficos y continuar el viaje.

En el continente europeo, hay una vía occidental canalizada por las costas atlánticas, los Alpes y los Pirineos, que concentran a las aves en el Pirineo occidental, para extenderse por la Península Ibérica y volver a estrecharse en Gibraltar, esta zona es utilizada por la mayoría de rapaces del oeste de Europa.

Otra vía de menor importancia es la que utilizan las aves atravesando por Italia y Sicilia para penetrar en el continente africano por Túnez.

La vía oriental pasa por los Balcanes, por Grecia y los estrechos del Bósforo y Dardanelos, atraviesa Asia menor y a través del Líbano e Israel se internan en el este de África. Esta vía es utilizada por la mayoría de aves del norte, centro y este de

Europa, así como gran número del oeste de Asia y del Cáucaso.

A lo largo del planeta aparecen varios puntos de concentración de aves principalmente planeadoras, como los siguientes:

- Puntos principales, que pueden llegar a concentrar hasta un millón de aves por temporada:
 - Eilat en el sur de Israel.
 - Canal de Panamá en Centroamérica.
- Puntos que llegan a concentrar cientos de miles de aves en una temporada:
 - > Djibouti, en el norte de Africa.
 - > Gibraltar y Tarifa en el sur de España.
 - > Montes del Ponto al este de Turquía.
 - > Holiday Beach al norte del lago Erie.
 - > Norte de Israel.

Hay otros muchos puntos, distribuidos por todo el planeta, que concentran decenas de miles o miles de aves cada temporada.

De todos los puntos quizás Israel es el lugar del mundo donde mayor número de aves rapaces planeadoras se pueden observar, debido a la confluencia de Asia, Africa y Europa, y a las condiciones geomorfológicas excepcionales (combinación de altos riscos, estrechos cañones desérticos, alta temperaturas medias a lo largo de la depresión Sirio-africana que atraviesa el país).

Algunas aves y dentro de ellas algunas rapaces no siguen estas vías migratorias, cruzando el mar Mediterráneo por otros puntos, así las poblaciones de águila pescadora, por su capacidad voladora activa no necesita utilizar las corrientes térmicas para desplazarse desde sus zonas de cría en Escandinavia, este de Europa, Países Bálticos, Escocia y otros puntos del Mediterráneo, pudiendo cruzar el Mediterráneo por cualquier punto, aunque muchos individuos utilizan la vía occidental para trasladarse al África Subsahariana.

Otra especie sociable, el halcón de Eleonor (*Falco eleonora*), es un migrante solitario en algunas ocasiones y en otras forma pequeños grupos, concentrándose en lugares del este de la Península Ibérica (Castellón, Cuenca), donde existe una gran abundancia de insectos voladores (alimento utilizado mayoritariamente en la migración prenupcial), para posteriormente dirigirse a las zonas de cría. Esta especie que nidifica en los islotes del Mediterráneo y Atlántico, tampoco sigue la misma vía migratoria que la mayoría de las rapaces. La migración se desarrolla hacia el este en las poblaciones occidentales, siguiendo el Mediterráneo y posteriormente

hacia el sur, para invernar en la isla de Madagascar e islas Mascareñas al sur de África. La población de Canarias y costa atlántica marroquí, migran primeramente al NE para coger la misma vía que las aves del Mediterráneo.

Una misma especie según donde tenga ubicada la zona de cría puede utilizar recorridos distintos en la migración, y de igual forma poseer áreas distintas de invernada, caso de la cigüeña blanca.

Otras especies migran realizando una especie de “salto” consistente en que las poblaciones situadas más al norte tienen áreas de invernadas más al sur, pasando por encima de las áreas de cría e invernada de las poblaciones más meridionales. Como el torcecuellos (*Jynx torquilla*), chorlitejos (*Charadrius sp.*), lavanderas (*Motacilla sp.*), etc.

En general, las vías migratorias llevan una dirección norte sur bien directa o bien más o menos oblicua, de modo que la mayor parte de las aves de Eurasia y de África no se mezclan con las aves que pueblan el continente americano, pero evidentemente esto no es una situación absoluta y hay aves que pueden atravesar el Océano Atlántico e incluso el Pacífico bien por las zonas donde ambos continentes están más próximos o bien arrastradas por las corrientes de aire.

Las especies de aves, en sus movimientos están condicionadas por el peso, tamaño y potencia para utilizar una u otra estrategia de vuelo.

Las aves grandes, principalmente terrestres, suelen utilizar el planeo térmico para trasladarse, aprovechando la formación de corrientes térmicas (columnas de aire caliente ascendente), o los rebotes de aire sobre las montañas. Las aves entran en las columnas aprovechándolas para ganar altura, para posteriormente planear en línea recta en la dirección general de la migración, disminuyendo de altura hasta que penetra en otra térmica ganando altura y así sucesivamente. Esta técnica de vuelo es la más eficaz y la que menos gasto energético tiene para las aves.

Las aves marinas utilizan el llamado planeo dinámico, que consiste en ganar altura contra el viento y cuando no pueden ascender más, giran y empiezan a planear con el viento a favor, en este proceso van perdiendo altura llegando a un punto que vuelven a iniciar el proceso, esta forma es la que les proporciona un recorrido de largas distancias con un gran ahorro energético, ya que no pueden utilizar las columnas de aire caliente ascendente como en el caso anterior por que sobre el agua no se forman.

Hay casos que la estrategia utilizada no es única como el caso del águila pescadora que utiliza el vuelo activo y aprovecha los vientos marinos para desplazarse sobre las superficies de agua, con una estrategia similar a la de las gaviotas, y el vuelo de planeo y las corrientes térmicas cuando sobre vuela tierra firme, que es la técnica de las aves planeadoras.

Aves como los aguiluchos, debido a su gran superficie alar, son capaces de trasladarse con un mínimo gasto energético, por zonas donde las corrientes térmicas son muy débiles, observándose a primeras y últimas horas del día, incluso bien entrada la noche.

Las aves generalmente de pequeño tamaño, al no estar especialmente adaptadas para el planeo utilizan el vuelo activo (aleteo) como impulso complementario a los breves periodos en que no baten las alas, algunas rapaces de pequeño tamaño como el alcotán (*Falco subbuteo*) utilizan esta técnica de vuelo pero en los periodos de descanso de vuelo activo puede utilizar las térmicas.

Otras aves de mayor tamaño y bastante pesadas como las anátidas, utilizan para sus desplazamientos el aleteo continuo, vuelo activo, siendo este el que produce mayor gasto energético.

Además de las técnicas de vuelo que cada especie adopta, también influye en la migración las formaciones que utilizan las aves sociables al desplazarse, así encontramos especies que vuelan en bandadas de forma desordenada, caso de aves de pequeño tamaño como jilgueros (*Carduelis carduelis*), pardillos (*Carduelis cannabina*), verdicillos (*Serinus serinus*), palomas torcaces (*Columba palumbus*), tórtolas (*Streptopelia turtur*), estorninos (*Sturnus vulgaris*), avefrías (*Vanellus vanellus*), correlimos (*Calidris sp.*), andarríos (*Actitis hypoleucos*), zarapitos (*Numenius sp.*), agujas (*Limosa sp.*) e incluso aves de mayor tamaño como los milanos y cigüeñas, alcanzando concentraciones de miles de ejemplares.

Las aves de mayor tamaño presentan una formación ordenada, colocándose cada ave al mismo nivel que las otras, pero detrás y un poco al lado de la que le precede formando una especie de "V" invertida, con esta estrategia las aves evitan los remolinos de aire que deja en pos de sí la compañera anterior, al mismo tiempo consiguen una buena visibilidad y vuelan con menor gasto energético. Esta técnica la emplean muchas especies de acuáticas como distintas especies de gansos y de patos y otras como los flamencos (*Phoenicopterus ruber*), las grullas (*Grus grus*), las garcillas (*Bubulcus ibis*). Por consiguiente, las migraciones de aves acuáticas son prácticamente siempre colectivas y en grupos a veces muy numerosos.

También es frecuente encontrar bandadas mixtas de varias especies, principalmente se da en los *Passeriformes*.

Las migratorias diurnas suelen iniciar el viaje al amanecer y vuelan durante varias horas por la mañana, descansando y alimentándose con posterioridad, una parte de ellos vuelven a volar por la tarde. Las migratorias nocturnas emprenden el viaje al oscurecer, siguen volando sobre todo durante las primeras horas de la noche posándose a descansar al comenzar el día. Pero como siempre existen aves mixtas que vuelan una parte por la noche y otra por el día.

Algunas aves utilizan como zona de descanso en sus viajes los humedales, desembocaduras de ríos, embalses, donde anátidas, limícolas, aves insectívoras e incluso rapaces como el ratonero común (*Buteo buteo*), aguiluchos laguneros (*Circus aeruginosus*), águilas pescadoras, ...encuentran alimento suficiente para proseguir el viaje.

La migración siempre supone un enorme coste energético para las aves y es un factor estresante que las hace más receptivas a las enfermedades, entre ellas a la influenza.

5.2.2 Migraciones de aves acuáticas en España

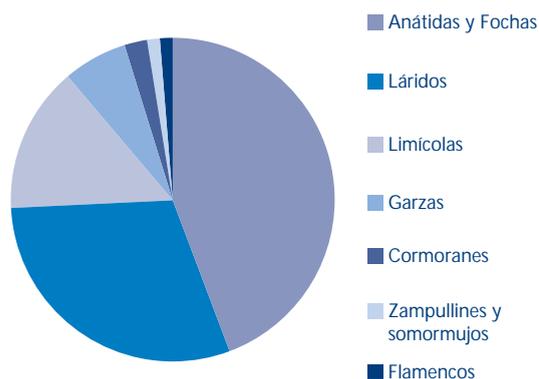
Según los datos del Ministerio de Medio Ambiente, España es uno de los puntos más importante para la invernada de aves acuáticas del Paleártico Occidental. Estos datos indican que nuestro país acoge más del 40% de las aves de esta región. Algunas especies como la malvasía cabeciblanca (*Oxyura leucocephala*) tiene todos sus efectivos en nuestro país y otras como la cerceta pardilla (*Marmaronetta angustirostris*) o la focha moruna (*Fulica cristata*) tienen en España más del 60% de sus efectivos.

España acoge cada año a más de 1.500.000 aves acuáticas además de otras aves migratorias, entre las que destaca la paloma torcaz que concentra en la Península Ibérica entre 2 y 3 millones de aves en invierno, muchas de ellas procedentes de todo el continente europeo.

Entre las aves acuáticas invernantes destacan por sus efectivos las anátidas y las fochas, que suponen casi la mitad del censo total de acuáticas invernantes.

Entre las anátidas están diferentes especies de las aves conocidas vulgarmente por patos y gansos, destacando entre ellas la población de ánade azulón (*Anas platyrhynchos*) que supone más del 10% del censo total de acuáticas.

Los distintos tipos de aves migratorias se distribuyen según el gráfico siguiente, obtenido del Ministerio de Medio Ambiente:



Del mismo modo, las áreas de invernada en España no son homogéneas, ya que la mayoría de las poblaciones se concentran en regiones costeras y en determinados humedales que se mantienen y que cada vez concentran un mayor porcentaje de aves invernantes. Los expertos estiman que con el censo de algo más de 200 localidades españolas se puede controlar una gran parte del censo de aves acuáticas invernantes en nuestro país.

5.2.3 Implicaciones de la influenza aviar para la conservación de aves silvestres

Los brotes actuales de influenza aviar de alta patogenicidad causados por virus de subtipo H5N1 pueden interferir con los programas de conservación de aves silvestres cuya población sea escasa y con el de otras aves que, aunque por su censo no estén en peligro, se concentren en determinadas localizaciones geográficas muy concretas.

Por ejemplo, el brote del Lago Quinghai en China afectó a la grulla de cuello negro (*Grus nigricollis*), una especie en peligro de extinción y en el mismo brote se estima que murió entre el 5% y el 10% de la población mundial de ánseres índicos (*Anser indicus*).

En Europa, el virus se aisló en Grecia en febrero de 2006 de barnaclas cuellirrojas (*Branta rufficollis*). Esta especie tiene una población mundial de unas 88.000 aves, pero el 90% de esta población se localiza solo en cinco puntos de Rumanía y de Bulgaria y ambos países han tenido brotes.

No obstante, los expertos en ornitología consideran que, hasta el momento, la influenza no es un problema grave para las poblaciones de aves silvestres y que el virus no se transmite con una gran eficacia en los ecosistemas naturales. Cada año mueren muchas más aves silvestres acuáticas y no acuáticas por otras causas o por enfermedades infecciosas habituales en las aves. Un informe alemán del Land de Baja Sajonia en el que se analizaron más de 7.000 aves muertas este año muestra que menos del 0,1% de estas aves estaban infectadas con virus H5N1 a pesar de ser Alemania el país europeo en el más casos ha habido en aves silvestres.

Los expertos de BirdLife consideran que el peligro principal para las aves silvestres viene más de lo que se podría denominar "histeria social" desencadenada por la influenza y por la información inadecuada que por la acción del propio virus.

Algunos gobiernos han llegado a estudiar planes para desecar zonas húmedas con el fin de impedir que las aves acuáticas puedan descansar y criar y algunos políticos han llegado a hacer llamadas a los cazadores para que exterminen a las aves migratorias. Se ha llegado también a destruir los nidos de golondrina y de aviones que estas aves suelen construir pegados a las casas bajo los aleros de los tejados para evitar el riesgo de la influenza.

Estas medidas sin sentido representan en este momento un peligro mayor para las aves que la acción del virus influenza.

En abril de 2006 se celebró en Nairobi, Kenia, un "*Scientific Seminar on Avian Influenza, the Environment and Migratory Birds*" en el que participaron expertos en ornitología, ecología, virología y veterinaria con el fin de estudiar la información disponible, definir los puntos en los que podría ser necesaria mayor investigación y dar las recomendaciones adecuadas para reducir el potencial impacto socioeconómico y ambiental de la influenza:

(http://www.cms.int/avianflu/conclusions_rec_ai_seminar.pdf).

Las recomendaciones de estos expertos para el control o la erradicación de la influenza aviar son resumidamente las siguientes:

- Es necesaria una detección de los brotes tan precoz como sea posible.
- Debe haber un sistema de información de los casos a nivel internacional sencillo, ágil y transparente que proporcione una información científica adecuada.
- Es necesaria mayor investigación sobre:
 - > La prevalencia de las infecciones por virus H5N1 en aves silvestres.
 - > La comprensión de las migraciones de aves.
 - > La ecología del virus en el ambiente.
 - > El grado de la mortalidad natural en aves silvestres.
 - > La receptividad de las distintas especies de aves al virus, sobre todo de las especies en peligro.
 - > Las medidas más eficaces para reducir la difusión del virus tanto entre las aves silvestres como entre las domésticas.
- Es necesario establecer sistemas de compensación por sacrificio sanitario o por el impacto en áreas protegidas que sean preventivos.
- Es necesario aumentar la educación y la información tanto del público como de los medios de comunicación sobre la enfermedad.
- Se debe resaltar la interacción que existe entre la agricultura, la sanidad de los animales domésticos y silvestres, la sanidad humana y la conservación de los ecosistemas.
- Es fundamental para el éxito a largo plazo la implantación y el desarrollo de sistemas de colaboración para resolver los múltiples y complejos desafíos que plantea la diseminación mundial de la influenza aviar de alta patogenicidad H5N1.

5.3 Distribución geográfica de virus H5N1 en Europa

Los brotes de influenza aviar de alta patogenicidad se mantuvieron sin alcanzar Europa durante bastante tiempo. El primer caso detectado en este continente fue en octubre de 2004 en el Aeropuerto de Bruselas, donde se descubrieron dos águilas azor montañosas (*Spizaetus nipalensis*) importadas de contrabando en el equipaje de mano desde Bangkok que fueron decomisadas y que estaban infectadas con virus. De ellas se aisló la cepa A/Crested Eagle/Belgium/01/2004(H5N1), del genotipo Z que era el dominante en Asia.

El primer caso de influenza causado por virus H5N1 de alta patogenicidad en el Reino Unido apareció el 21 de octubre de 2005, cuando se anunció que habían aparecido aves muertas en una instalación de cuarentena en Essex en las que se albergaban dos envíos de aves exóticas procedentes de Surinam y de Taiwan. La cepa se aisló de loros de cabeza azul (*Pionus menstruus*) de Surinam y de pájaros mesía (*Leiothrix argenteauris*) de Taiwan, algunos de los cuales llegaron muertos. La cepa era similar a las aisladas de patos en China a comienzos del 2005, por lo que se pensó que el origen de la infección era Taiwan y no Surinam.

Ambos casos indican la importancia del control de aves más o menos exóticas importadas legalmente en la posible introducción de virus influenza de alta patogenicidad en países libres y más aún el de las aves introducidas de contrabando sin ningún tipo de control ni de cuarentena.

Desde el 1 de julio de 2005 hasta el 31 de enero de 2006, se analizaron en distintos países europeos 39.143 aves silvestres de las que se aislaron virus influenza de baja patogenicidad en 314 casos, pero ninguna de las aves analizadas estaba infectada con cepas de virus influenza de alta patogenicidad.

La principal difusión de la influenza en aves acuáticas comenzó tras los brotes del Lago Quinghai en China en abril de 2005. Tras extenderse la enfermedad a Siberia en julio del mismo año y a Kazakhstan, al Tibet y a Mongolia en agosto.

El 7 de octubre aparecieron los primeros focos en Rumanía que afectaron a dos gallinas y un pato procedente corrales el municipio de Ceamurlia-de-Jos, situado cerca del lago Golovita, en el Condado de Tulcea. Se consideró que la fuente de infección fue el contacto con patos silvestres.

A partir de esta fecha, comenzaron a identificarse casos en los países europeos que se indican en la tabla siguiente, que refleja los datos obtenidos de la página web de influenza del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (http://www.mapa.es/es/ganaderia/pags/influenza_aviar/evolucion.htm), fecha de acceso 30 de octubre de 2006. También pueden obtenerse datos históricos y

actualizados, además de otra abundante información en la página web del *European Influenza Surveillance Scheme* (<http://www.eiss.org/index.cgi>).

UNIÓN EUROPEA	
País	Hallazgos
Austria	Febrero 2006, aves positivas a H5N1, la mayor parte cisnes, gansos y ocas. Casos en gatos. Últimos casos en aves silvestres en abril de 2006.
Alemania	Febrero 2006, Isla de Rügen, 2 cisnes positivos a H5N1 después en otras regiones casos sobre todo en cisnes y gansos. Casos en gatos. Abril: un foco H5N1 en una granja de pavos, virus de aves silvestres. Último caso en un cisne en un zoo en agosto de 2006.
Dinamarca	Marzo 2006, primer caso en un ratonero positivo a H5N1. Últimos casos en mayo 2006, un foco en aves de corral en la Isla de Funen.
Ealovenia	Febrero 2006, primeros casos en cisnes y garzas. Últimos casos en ánades rabudos y cisnes en febrero de 2006.
Eslovaquia	Febrero 2006, dos únicos casos en una serreta chica y un halcón peregrino.
España	Un solo caso en somormujo lavanco en julio de 2006.
Finlandia	Agosto 2005, unas 100 gaviotas muertas en Oulu. Una muestra positiva a influenza H13, de baja patogenicidad. No notificable.
Francia	Febrero 2006, primer caso en un pato muerto, más adelante otras aves silvestres. Último foco en febrero de 2006 en una explotación de pavos, primer caso en aves domésticas en la UE.
Grecia	Octubre 2005, sospecha de un foco en Chios, negativo. 2006, varias decenas de casos positivos a H5N1, la mayoría en cisnes vulgares. Últimos casos en marzo de 2006.
Hungría	Febrero 2006, tres cisnes muertos. Foco en una granja de gansos y posteriormente en otras 15 granjas. Últimos casos en junio de 2006.
Italia	Abril 2005, H5N2 en pavos en Lombardia. Febrero 2006, 5 cisnes positivos a H5N1 en Sicilia y positivos en otras regiones. Últimos casos en febrero de 2006
Países Bajos	Mayo 2003, varios casos positivos a H5N1. Desde entonces, no hay casos, encontrándose libres de la enfermedad.

Continúa

UNIÓN EUROPEA	
País	Hallazgos
Polonia	Marzo 2006, primeros casos en cisnes, posteriormente otros focos. Últimos casos en mayo de 2006.
Reino Unido	Octubre 2005, 2 psitácidas, importadas de Taiwán, resultando positivas a H5N1. Abril 2006: cadáver de cisne cantor positivo a H5N1, único caso en el país. Foco de H7N3 en una granja de broilers.
República Checa	Marzo 2006, 2 cisnes muertos positivos frente a H5N1. Focos posteriores. Últimos casos en mayo de 2006.
Suecia	Octubre 2005, 10 patos muertos, Positivos a H5N3 de baja patogenicidad. Febrero 2006, primeros casos en patos silvestres por virus H5N1. Últimos casos en un área cercada con ave de caza en marzo de 2006.

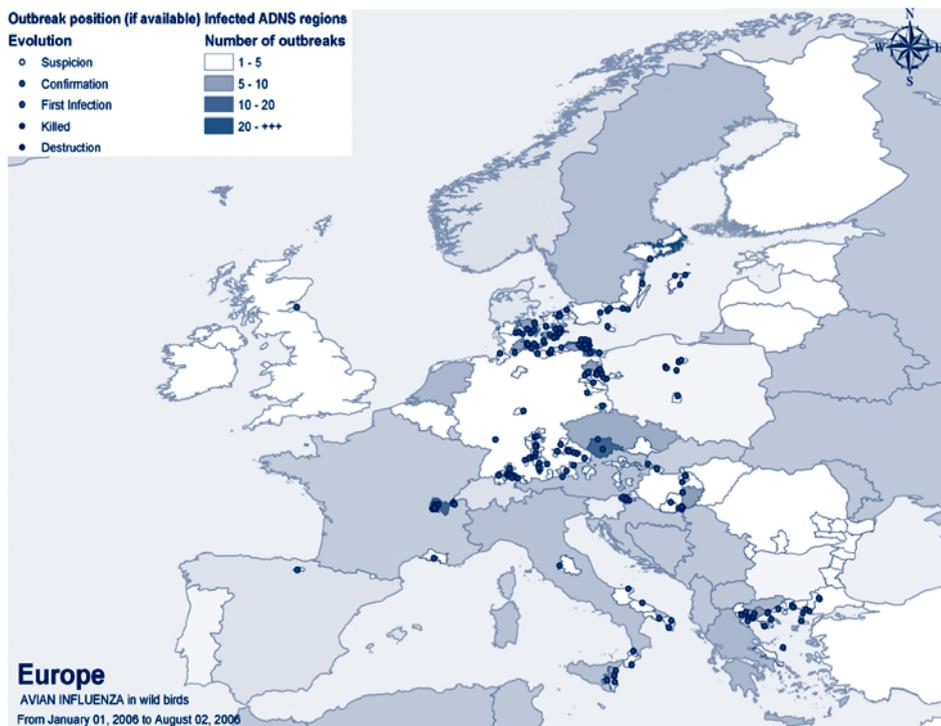
Los datos de otros países europeos en los que ha habido casos o focos son los que aparecen en la tabla siguiente:

Otros Países Europeos	
País	Hallazgos
Albania	Marzo 2006, focos en aves domésticas. Últimos casos el mismo mes.
Bulgaria	Febrero 2006, casos en cisnes. No ha habido más casos.
Croacia	Octubre 2005, cisnes silvestres positivos. Febrero 2006, nuevos focos en aves silvestres. Últimos casos en marzo de 2006.
Georgia	Febrero 2006, casos en cisnes. No hay más casos.
Rumanía	Octubre 2005, primer foco en aves domésticas en una explotación familiar. 2006 más casos en aves silvestres y de corral. Últimos focos en aves de corral en mayo de 2006.
Rusia	Parte asiática, focos en aves domésticas y silvestres a partir de julio de 2005. Parte europea, focos en aves domésticas a partir de octubre de 2005. Últimos focos en varias Repúblicas en agosto de 2006.
Serbia	Febrero 2006, focos en aves silvestres. Un foco en aves domésticas de corral. Últimos focos en cisnes en marzo de 2006.

Continúa

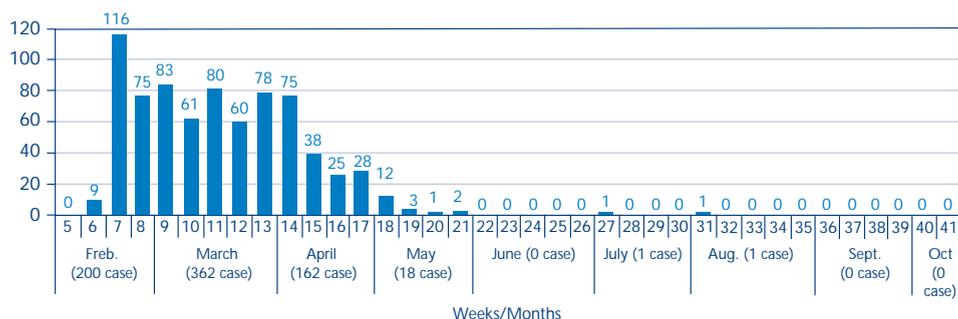
Otros Países Europeos	
País	Hallazgos
Suiza	Febrero 2006 primer caso en un pato silvestre. Últimos casos en abril de 2006 en aves acuáticas de agua dulce.
Turquía	Primer foco en octubre de 2005 en una explotación de pavos al aire libre. Focos posteriores en aves domésticas y silvestres. Enero 2006, focos en Chipre (parte turcochipriota) en aves domésticas. Últimos casos en pollos y pavos en marzo de 2006.
Ucrania	Focos desde noviembre de 2005. Último foco en aves domésticas en julio de 2006.

En el siguiente mapa figura la ubicación de los focos que se han declarado hasta primeros de agosto de 2006.



La evolución de la epidemia europea en aves silvestres puede comprobarse en el gráfico siguiente en el que se reflejan los datos del *Animal Disease Notification System* (ADNS) de la Unión Europea, que pueden consultarse en: (http://ec.europa.eu/food/animal/diseases/adns/index_en.htm)

HPAI cases in wild birds in the MSs - Total 748 infected birds Cases notified to ADNS from 1 February to 11 October 2006



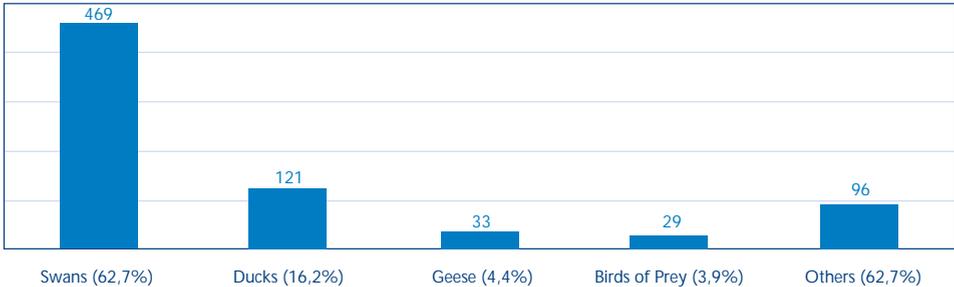
El gráfico muestra que la epidemia en aves silvestres en Europa comenzó en febrero. Según los expertos, este comienzo estuvo relacionado con la migración forzada de aves desde las regiones del Mar Negro y del Mar Caspio que fueron causadas por un invierno especialmente frío. En las aves domésticas de ambas regiones hubo muchos brotes que duraron también bastante tiempo.

El pico de la onda epidémica se desarrolló entre febrero y mayo. A partir de este mes, finalizaron súbitamente los focos con la excepción del caso español en un somormujo lavanco en el mes de julio, casi con toda seguridad estaba relacionado con casos anteriores.

Casi todos los focos afectaron a un número escaso de aves, salvo el de la Isla de Rügen en Alemania que afectó a unas cien aves.

Según el ADNS, los tipos de aves afectadas son las que figuran en el gráfico siguiente:

HPAI cases in wild birds in the MSs - Total 748 infected birds
Cases notified to ADNS from 1 February to 11 October 2006

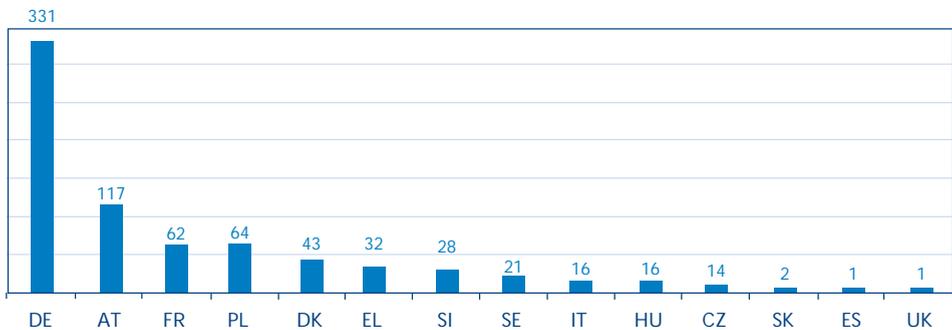


Como indica el gráfico, los cisnes representan más de la mitad de aves afectadas (62,7%). En Europa, la mayoría de los afectados han sido cisnes cantores (*Cygnus cygnus*) y cisnes comunes o mudos (*Cygnus olor*).

Dentro de las aves que se engloban bajo la denominación vulgar de “patos” son muy diversas las especies que se han encontrado afectadas, siendo la más numerosa el ánade real o azulón (*Anas platyrhynchos*), que también es la especie más abundante.

En cuanto a su distribución por países, los datos son los que figuran en el siguiente gráfico:

HPAI cases in wild birds in the MSs - Total 748 infected birds
Cases notified to ADNS from 1 February to 21 September 2006



Como puede comprobarse, el país con el mayor número de casos es Alemania con 331 casos, seguido de Austria con 117, Polonia con 64, Francia con 62, Dinamarca con 43.

Los países que menos casos han tenido son España y el Reino Unido con un caso cada uno.

Actualmente en la mayoría de los países europeos no se registran casos desde hace más de tres meses y están considerados países libres de influenza aviar de alta patogenicidad por la OIE.

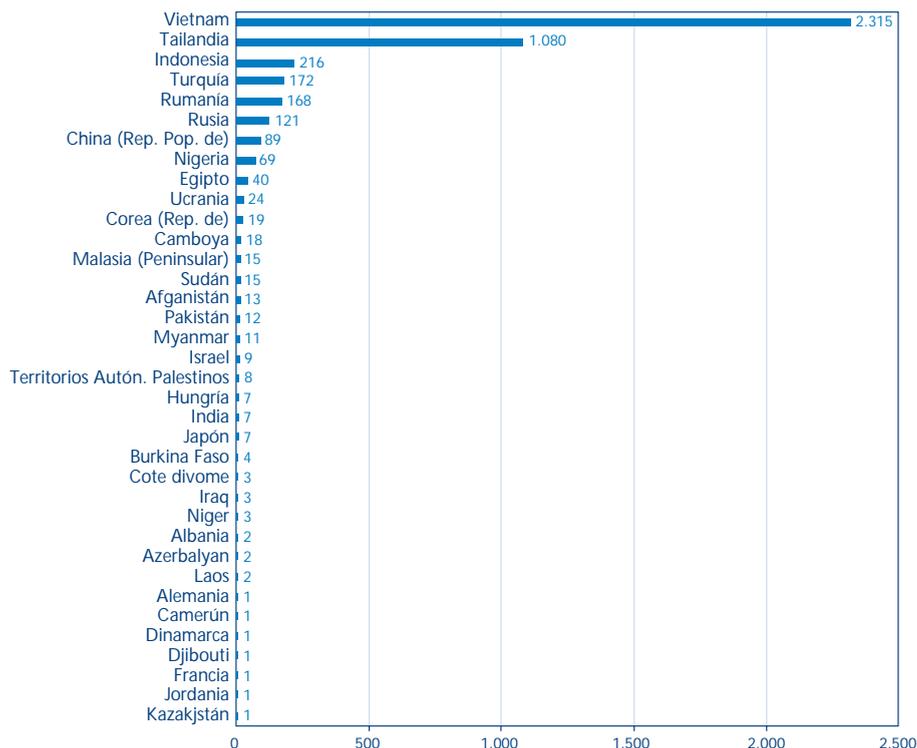
La distribución de los focos en las aves silvestres en los distintos países europeos parece indicar que la enfermedad avanzó en pequeños saltos mediante aves infectadas que se trasladaban de un lugar a otro lugar próximo e infectaban a otras antes de morir.

Puede haber también algunas especies de aves migratorias que son receptivas a la infección con virus H5N1 sin padecer la enfermedad y que contribuyen a su diseminación.

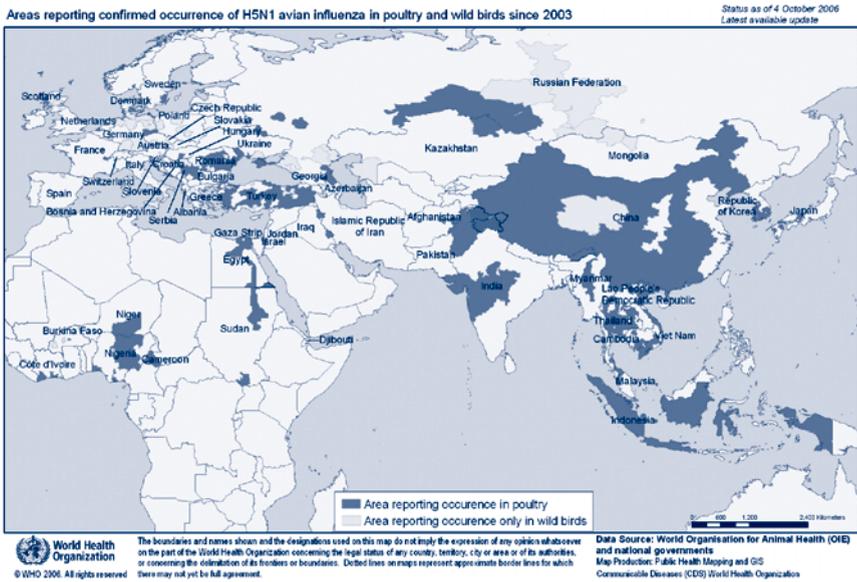
5.4 Situación de la influenza aviar en Asia y en África

Los últimos datos de la OIE referentes a los focos habidos en todo el mundo son los que figuran en el gráfico siguiente:

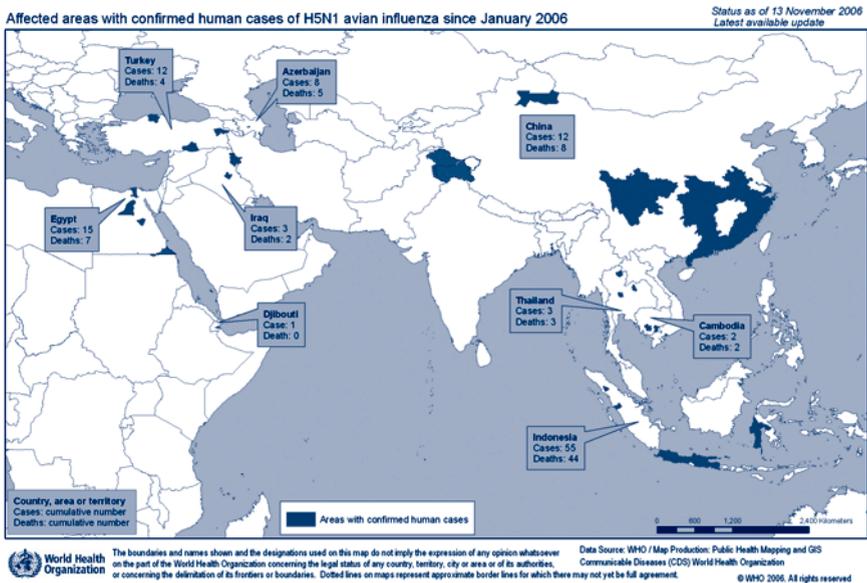
Focos de influenza aviar (subtipo H5N1) en las aves de corral.
De finales de 2003 al 27 de octubre de 2006



Los países que han tenido focos o casos en aves desde al año 2003 y hasta el 4 de octubre de 2006, son los que figuran en el mapa siguiente:



Desde julio de 2006 y hasta el 27 de octubre, han declarado algún caso o foco en aves los países que figuran en el mapa siguiente:



Según los datos de la OIE, los últimos casos declarados yendo de fechas más recientes a fechas anteriores, hasta el mes de julio de 2006 son los siguientes

- **Sudán:** últimos focos en aves de corrales caseras a 1.600 km al sur de Kart-houm el 30 de septiembre de 2006.
- **Sudáfrica:** focos por virus levemente patógeno de subtipo H5N2, con un último diagnóstico positivo en septiembre de 2006.
- **Indonesia:** último foco en aves de corral de una explotación familiar el 14 de septiembre de 2006.
- **Vietnam:** último foco el 26 de agosto en dos patos muertos en un mercado.
- **Myanmar:** país libre el 7 de septiembre de 2006. Últimos focos el 27 de abril de 2006.
- **Camboya:** último brote en patos criados en libertad el 4 de septiembre de 2006.
- **Indonesia:** últimos focos el 22 de agosto de 2006 en aves de corrales domésticos.
- **India:** país libre el 11 de agosto de 2006. Últimos focos en aves de corral en junio de 2006.
- **China:** últimos focos en aves de corral en agosto de 2006.
- **Turquía:** país libre el 15 de agosto de 2006. Últimos focos en pollos y ocas caseros en marzo de 2006.
- **Egipto:** últimos casos en explotaciones comerciales en agosto de 2006.
- **Laos:** último foco en una explotación comercial en julio de 2006.
- **Tailandia:** último foco en una explotación de gallinas ponedoras con bajo nivel de bioseguridad en julio de 2006.
- **Mongolia:** últimos focos en el lago Hunt en Julio de 2006.

Por consiguiente, el número de casos parece estar disminuyendo en todo el mundo, aunque la enfermedad se mantiene enzoótica en Asia.

Por lo que respecta al continente africano, la secuencia de brotes fue la que aparece en la tabla siguiente:

País	Fecha	Aves afectadas
Níger	Febrero 2006	Domésticas
Nigeria	Febrero 2006	Domésticas
Camerún	Marzo 2006	Domésticas + silvestre (posterior)
Egipto	Marzo 2006	Domésticas + silvestre (posterior)
Sudán	Abril 2006	Domésticas
Costa de Marfil	Abril 2006	Domésticas + silvestre (posterior)
Djibouti	Mayo 2006	Domésticas

La organización BirdLife opina que es improbable que las aves silvestres fueran las causantes de la difusión de virus al continente africano. Las evidencias de las circunstancias de la diseminación y las investigaciones de diferentes agencias gubernamentales africanas sugieren que el origen de la difusión del virus fue el movimiento de aves domésticas y de sus productos.

Por otra parte, la localización de los focos y el momento en el que aparecieron no guardan relación con los movimientos de aves migratorias y además en países como Nigeria y Egipto hubo muchos brotes casi simultáneos en aves domésticas caseras y también en granjas de producción industrial a gran escala, lo que indica que las aves migratorias no fueron el vehículo de transmisión. Egipto ha sacrificado más de un millón de aves para controlar y erradicar la enfermedad.

BirdLife indica que, si el virus H5N1 hubiera llegado a África con aves acuáticas silvestres migratorias, los focos habrían aparecido en los lugares importantes en los que se concentran estas aves, especialmente en el Este de África, donde ha habido vigilancia epidemiológica de las aves silvestres en los meses anteriores a los casos habidos en África sin que se detectaran casos.

5.5 La influenza aviar en España

Entre las 5.304 aves silvestres analizadas en el año 2005 dentro del “Plan de Vigilancia de la Influenza Aviar” en España, no se detectó ningún ave infectada con cepas de virus influenza de alta patogenicidad ni con cepas de baja patogenicidad de los subtipos H5 ni H7, aunque se encontraron algunas aves infectadas con cepas de baja patogenicidad de otros subtipos.

En concreto, estaban infectadas con cepas virus de influenza aviar de baja patogenicidad de subtipos diferentes al H5 y al H7 una cerceta común (*Anas crecca*) de 104 analizadas, tres anades azulones (*Anas platyrhynchos*) de 824 analizados,

una focha común (*Fulica atra*) de 370 analizadas, un zarapito real (*Numenius arquata*) de 20 analizados, una gaviota patiamarilla (*Larus cachinnans*) de 111 analizadas y otra ave de una especie no identificada.

En el Plan de Vigilancia para el actual año 2006 está previsto muestrear durante el año miles de aves de las especies más receptivas a la influenza encuadradas en la familia *Anatidae* (patos y gansos) y en los órdenes *Charadriiformes* (gaviotas, charranes, pagazas...), *Pelecaniformes* (cormoranes y alcatraces), *Procelariiformes* (pardelas y petreles), *Paseriformes* (pájaros), *Columbiformes* (palomas y tórtolas) y *Galliformes* (perdices, codornices) y así como aves rapaces diurnas migratorias.

Dentro de este Plan, a 6 de noviembre se han analizado un total de 13.644 aves cautivas, 20.710 aves domésticas, 35.659 aves silvestres y 929 aves de otras características, es decir, un total de 70.942 aves. Todas ellas han sido negativas salvo el caso del somormujo lavanco (*Podiceps cristatus*) que se detectó en el mes de julio.

El 7 de julio, el Laboratorio Nacional de Referencia para la Influenza Aviar confirmó la presencia de un virus Influenza aviar H5N1 de alta patogenicidad, procedente de una muestra de un somormujo lavanco (*Podiceps cristatus*) hallado muerto el día 30 de junio en la laguna de Salburúa, en el municipio de Vitoria-Gasteiz (Álava) y remitida por el laboratorio Neiker de la Comunidad Autónoma del País Vasco el día 5 de julio.

Como breve reseña de este ave, cabe destacar que el somormujo es un ave perteneciente a la familia *Podicipedidae*. Es una especie habitual en España durante todo el año, se reproduce en nuestro país y su censo se estima entre las 2.300 y las 3.400 parejas. Tiene hábitos exclusivamente acuáticos y es buceador, compartiendo su hábitat con otras especies acuáticas, principalmente anátidas y fochas. No es un ave muy gregaria y forma colonias de cría poco densas y tampoco es un ave migradora ni hace grandes desplazamientos habitualmente.

Alrededor del lugar del hallazgo del somormujo muerto, no hay explotaciones de aves domésticas en un área de un radio de 10 km.

Cuando se estudió el virus aislado en este somormujo, se comprobó que un fragmento de la HA que se secuenció coincidía exactamente con la secuencia de una cepa aislada en el 2006 en un cisne de la República Checa.

Medidas adoptadas ante el hallazgo del primer caso en España

Las medidas que deben adoptarse cuando se encuentra aun ave muerta son las establecidas en la normativa comunitaria (Decisión 2006/115, de 27 de febrero de 2006, relativa a determinadas medidas de protección frente a la gripe aviar de alta patogenicidad en aves silvestres en la Comunidad).

Estas se basan en el establecimiento de una zona de protección y otra de vigilancia, de 3 y 10 km. de radio respectivamente, alrededor del hallazgo. En estas áreas se prohíbe el movimiento de aves de corral y otras aves cautivas y de sus derivados, así como las reuniones o concentraciones de aves y la caza de aves silvestres en todas sus modalidades.

A esto se une el incremento de la vigilancia en el espacio natural en el que ha habido casos y en los próximos a él, con el fin de detectar con la mayor antelación posible cualquier mortalidad y analizar su causa.

Los Veterinarios Oficiales del Departamento de Agricultura de la Diputación Foral de Álava han realizado semanalmente inspecciones en la totalidad de las explotaciones de autoconsumo ubicadas en la Zona de Protección, así como el censado e inspección clínica de aquéllas situadas en la Zona de Vigilancia.

Se han tomado muestras de explotaciones y de aves silvestres en la Zona de Protección y en las Lagunas de Salburúa, todas ellas con resultado de laboratorio negativo, y se han controlado todos los vehículos susceptibles de transportar aves en las zonas señaladas.

Una vez transcurridos 30 días desde la notificación oficial del foco con resultado negativo en todos los análisis realizados, el Gobierno Vasco ha ordenado el pasado día 7 de agosto el levantamiento oficial de las medidas adoptadas.

No obstante las lagunas de Salburúa quedan incluidas como Zona de especial riesgo según la Orden APA/2556/2006, de 3 de agosto, por la que se modifica la Orden APA/2442/2006, de 27 de julio, por la que se establecen medidas específicas de protección en relación con la influenza aviar.

Otros hallazgos en aves silvestres

Durante el año 2006 y hasta el 6 de noviembre, se han detectado infecciones por virus de influenza aviar de baja patogenicidad de subtipos diferentes a H5 y a H7 en los casos que figuran en la tabla siguiente:

Virus Influenza Aviar de baja patogenicidad aislados en España durante el plan de vigilancia de Influenza Aviar en aves silvestres, 2006 (hasta 6 de noviembre)

Fecha	Subtipo detectado	Número de aislamiento víricos	Nombre Común	Nombre Científico
24/02/2006	H1N1	1	Pato	Anas sp.
02/03/2006	H10N7	1	Ánade Real	Anas platyrhynchos
24/03/2006	H10N7	1	Pato cuchara	Anas clypeata
21/04/2006	H10N4	1	Espátula común	Platalea leucorodia
21/04/2006	H2N7	1	Espátula común	Platalea leucorodia
21/04/2006	H6N6	1	Otros	
24/05/2006	H10N7	1	Flamenco	Phoenicopterus ruber
29/05/2006	H10N4	1	Ánade real	Anas Platyrhynchos
26/06/2006	H4N6	1	Otros	
05/07/2006	H1N1	1	Otros	
05/07/2006	H1N1	1	Tarro Canelo	Tadoma tadoma
12/07/2006	H4N6	1	Cigüeña	Himantopus himantopus
23/08/2006	H3N8	1	Pato	Anas sp.
Total virus aislados		13		

Es decir, ha habido un total de trece aislamientos de virus influenza aviar de baja patogenicidad de un total de 35.659 aves silvestres analizadas.

5.6 Medidas adoptadas por España para prevenir la influenza aviar

El Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (MAPYA) es el responsable de la lucha contra las enfermedades animales así como de su prevención. Este Ministerio participa en la Comisión Permanente de Seguimiento de la situación, que está coordinada por el Ministerio de la Presidencia, cuya labor es estudiar la evolución internacional de la enfermedad y, en función de ello, ajustar las actuaciones en España a lo que la situación epidemiológica aconseje en cada momento.

Para cumplir con este cometido, el MAPYA remite a esta Comisión las Decisiones adoptadas por la Unión Europea (UE) en el seno del Comité Permanente de la Cadena Alimentaria y Sanidad Animal y en los Consejos de Ministros de Agricultura

de la UE, así como toda la información internacional disponible sobre la evolución epidemiológica.

Todas las medidas adoptadas se pueden consultar en la página web del Ministerio de Agricultura pesca y Alimentación y figuran en los documentos siguientes, con su dirección de acceso electrónico:

- Manual práctico de operaciones en la lucha contra la influenza aviar altamente patógena:
(http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza_aviar/manual.pdf)
- Plan coordinado de alerta sanitaria veterinaria:
http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza_aviar/plan_estatal.pdf
- Plan de vigilancia de la influenza aviar en España 2006. Aves domésticas:
http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza_aviar/aves_domesticas.pdf
- Plan de vigilancia de la influenza aviar en España 2006. Aves silvestres:
http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza_aviar/aves_silvestres.pdf
- Tríptico: La influenza Aviar de alta patogenicidad. Preguntas y respuestas.
http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza_aviar/triptico.pdf
- Plan de confinamiento y de bioseguridad de las aves de corral y otras aves cautivas: http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza_aviar/plan_confinamiento.pdf
- Plan de vacunación de urgencia frente a la influenza aviar:
http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza_aviar/plan_vacunacion.pdf
- Protocolo de toma y remisión de muestras de influenza aviar:
http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza_aviar/Protocolo2006.pdf

Algunos de estos documentos han sido comentados en otros capítulos. Los más específicos, en relación con aves silvestres, serán comentados brevemente a continuación en sus aspectos esenciales.

En la misma página web del MAPYA se puede consultar la legislación comunitaria y nacional relativa a la influenza aviar:

- Legislación comunitaria sobre influenza aviar:
http://www.mapa.es/es/ganaderia/pags/influenza_aviar/legislacion.htm
- Legislación nacional sobre influenza aviar:
http://www.mapa.es/es/ganaderia/pags/influenza_aviar/legislacion_nacional.htm

Las medidas de lucha comienzan con el control fronterizo. Cada vez que se produce una prohibición que afecta a la importación de aves de países en los que haya

habido focos de influenza, se cursan instrucciones a los Puestos de Inspección Fronterizos (PIF) para que se cumplan las prohibiciones de entradas de aves de corral y sus productos desde estos terceros países afectados.

Con respecto a aves ornamentales y de compañía, también se han remitido instrucciones para cumplir la prohibición de entrada de las mismas en la UE, medida que fue aprobada por el Comité Permanente de la Cadena Alimentaria y Sanidad Animal de la UE el pasado 25 de octubre.

Asimismo, se ha informado a las autoridades competentes de las Comunidades Autónomas para que extremen los controles en destino (centros de cuarentena) de las aves ornamentales importadas con fechas previas a las prohibiciones mencionadas en el apartado anterior.

Nuestro país ya estaba llevando a cabo un Plan de Vigilancia de la Influenza Aviar en Aves de Corral desde el año 2003 que fue ampliado a las Aves Silvestres desde el 2004.

El Manual Práctico de Operaciones en Lucha contra la Influenza Aviar Altamente Patógena describe de una manera minuciosa todas las actuaciones que deben seguir las autoridades competentes en materia de sanidad animal ante la aparición de un foco de la enfermedad, y tiene como objetivo final el evitar su propagación a otras explotaciones de aves de corral o a las aves silvestres.

Con el fin de contribuir a que el público en general disponga de una información adecuada, se elaboró además un tríptico informativo de divulgación sobre aspectos clínicos y medidas de bioseguridad de la influenza aviar de alta patogenicidad.

Además, se adquirió un test de diagnóstico rápido de la influenza aviar por medio de la técnica ELISA para un número de muestras suficiente.

En la última reunión del Comité Nacional de Alerta Sanitaria Veterinaria, celebrado el 23 de febrero, se acordó la revisión del listado de humedales como zonas de riesgo frente a la Influenza Aviar, que posteriormente ha sido ampliada por algunas Comunidades Autónomas. Además y como medida complementaria se acordó definir Zonas de Especial vigilancia para intensificar los sistemas de detección precoz de la enfermedad.

Entre las medidas acordadas se decidió igualmente mantener la prohibición, con carácter general en todo el territorio, los mercados, concentraciones y eventos culturales de aves, si bien podrá establecerse alguna excepción, siempre que haya razones que así lo justifiquen y tras un análisis de riesgo.

Todas estas medidas estaban en la Orden Ministerial APA/571/2006, de 2 de marzo (BOE 3 de marzo), *"por la que se establecen medidas específicas de protección en relación con la influenza aviar"* aplicables hasta el 31 de mayo de 2006,

en la que se establece las medidas de bioseguridad y detección precoz de la enfermedad y se definen dos áreas de acción, las Zonas de Riesgo y de Especial vigilancia (en total 32 humedales y 105 áreas respectivamente) En ambas áreas se intensifican las visitas de control y toma de muestras. Además en las zonas de Riesgo se prohíbe la cría al aire libre.

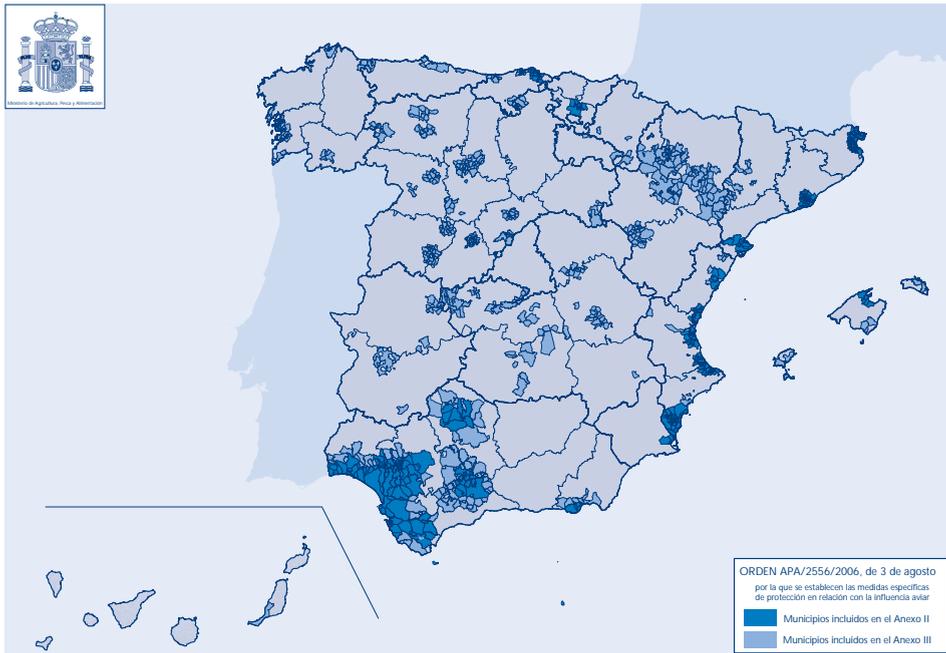
Posteriormente, se publicó la Orden 1500/2006 de 17 de mayo (BOE de 18 de mayo) por la que se modifica la Orden APA 571/2006, en la que se incluyen como principales novedades por lo que respecta a las medidas a adoptar en los Parques Zoológicos no situados en los municipios incluidos en el anexo II, en los que será la autoridad competente la que decida cuáles deben ser las medidas adoptadas, en base a una evaluación del riesgo. Por último también se establece la restricción de intercambios comerciales o desplazamientos, para las aves de zoológico que hayan sido vacunadas.

La citada Orden ha sido posteriormente modificada por la Orden APA 1922/2006, de 16 de junio (BOE de 17 de junio), *“por la que se establecen medidas específicas de protección en relación con la influenza aviar”*, y más recientemente por la Orden APA /2442/2006, de 17 de julio (BOE de 28 de julio).

En esta orden aparece un anexo I con el listado de humedales y un anexo II con un listado de municipios de cada una de las Comunidades Autónomas que constituyen las zonas de especial riesgo.

La aparición del caso de Salburúa, hizo que la orden anterior se modificara ligeramente en la Orden APA/2556/2006, de 3 de agosto, (BOE de 4 de agosto) *“por la que se establecen medidas específicas de protección en relación con la influenza aviar”*. Estas medidas consisten en la obligación de mantener una vigilancia especial en las Balsas de Salburúa, el embalse de Zadorra y el embalse de Santa Engracia en la provincia de Álava así como en determinados municipios. Su objetivo es detectar inmediatamente cualquier otro caso que pudiera aparecer.

Además, se añaden nuevos humedales y municipios a las zonas de especial riesgo delimitadas en la orden anterior. En el mapa siguiente figuran estas zonas:



En la Orden APA /2442/2006, se define lo que son "*aves de corral*" (todas las aves que se crían o tienen en cautividad al objeto de producir carne, huevos para incubar y huevos destinados al consumo, así como para producir otros productos comerciales, reponer las existencias de caza u otras actividades cinegéticas, o para la reproducción de estas categorías de aves), "*aves silvestres*" (las aves que viven en libertad y no en explotación) y "*otras aves cautivas*" (cualquier ave distinta de las de corral, que se tienen en cautividad para muestras, carreras, exposiciones y competición, como las aves ornamentales y las palomas de competición, o por otras razones distintas de las expuestas en la letra a) así como los "*parques zoológicos*" (todo establecimiento permanente donde se mantengan animales de especies silvestres para su exposición al público durante siete o más días al año, con excepción de los circos y las tiendas de animales o un organismo, instituto o centro oficial...).

Al establecer las "Zonas de Especial Riesgo", se consideran como riesgos principales de introducción de la influenza aviar los siguientes:

- Existencia de datos de recuperaciones de aves procedentes de zonas en las que se han declarado focos de enfermedad o de otras zonas consideradas de especial riesgo.
- Densidad media elevada de aves migratorias en los humedales.

- Densidad elevada de explotaciones de aves de corral próximas a humedales, estanques, pantanos, lagos o ríos donde las aves migratorias puedan reunirse.
- Imposibilidad o dificultad de evitar suficientemente el contacto entre las aves de corral u otras aves cautivas y las aves silvestres.

Teniendo en cuenta los factores de riesgo, se consideran como “Zonas de Especial Riesgo de introducción de la influenza aviar aquellas marismas, riberas, franjas costeras o lacustres y cualquier otro humedal que figuran en el anexo I”, en el que figuran los humedales españoles que reciben mayor afluencia de aves migratorias.

Las “Zonas de Especial Vigilancia” son las áreas geográficas que reúnan, al menos, alguno de varios requisitos, que son la existencia de datos sobre concentraciones elevadas de aves silvestres, la densidad elevada de explotaciones de aves de corral próximas a las zonas de concentración de aves silvestres o la imposibilidad o dificultad de evitar suficientemente el contacto entre las aves de corral u otras aves cautivas y las aves silvestres.

El artículo 5 de la Orden 2442 establece las medidas de bioseguridad, que entre otras, son la prohibición de la utilización de aves (la orden dice “pájaros”) de los órdenes Anseriformes y Caradriformes como reclamo para la caza, la prohibición de la cría de patos y gansos con otras especies de aves de corral así como la cría de aves de corral al aire, salvo bajo ciertas medidas.

Se prohíben también las concentraciones de aves incluyendo “los certámenes ganaderos, muestras, exhibiciones y celebraciones culturales, así como cualquier concentración de aves de corral u otro tipo de aves cautivas al aire libre”

Estas medidas están encaminadas en primer lugar a impedir de forma eficaz la diseminación de la influenza aviar de alta patogenicidad, en el caso de que la infección llegara al territorio español.

Para ello se limitan las concentraciones tanto de aves de corral como de otras aves cautivas en todo el territorio nacional, incluyendo certámenes, muestras, exhibiciones y celebraciones culturales.

Por otra parte, en las zonas definidas como “de riesgo”, para reducir el riesgo de entrada de la enfermedad a partir de aves silvestres, se adoptan medidas que tienden a garantizar un adecuado aislamiento entre las aves domésticas y las silvestres (prohibición de caza con reclamo, de cría de aves de corral al aire libre, de cría mixta de algunas especies...).

Todo ello, claro está, manteniendo los controles habituales de aves domésticas.

Para prevenir la influenza y, en su caso, luchar contra ella, se creó además un grupo multidisciplinar, formado por expertos en migraciones aviares, dos patólogos aviares, un epidemiólogo y dos expertos en laboratorio, con el fin de elaborar recomendaciones que deberían ser aplicadas en la práctica a aplicar por los Servicios Veterinarios Oficiales.

Por otro lado, se realizó una campaña de divulgación con el fin de que la vigilancia pasiva de la influenza aviar en las aves silvestres fuera lo más eficaz posible mediante la formación de las personas que más probablemente pueden detectar los casos. Por ello, se dirigió al Servicio de Protección de la Naturaleza de la Guardia Civil (SEPRONA), a los Guardas Forestales y a organizaciones ecologistas y de cazadores. Dentro de esta campaña, se incluye la publicación de textos informativos en revistas profesionales.

La campaña de divulgación alcanzó también a los operarios de granjas avícolas que recibieron formación sobre medidas de bioseguridad y sobre las medidas de actuación ante un caso.

En aplicación de las Decisiones comunitarias para limitar el riesgo de aparición dentro de las fronteras de la Unión Europea, se han adoptado medidas en varios sentidos:

- Prohibición de las importaciones de aves vivas de corral y diversos productos derivados de determinados países afectados.
- Prohibición de las importaciones desde terceros países de aves ornamentales y de compañía.
- Aplicación de medidas adicionales de bioseguridad para evitar en la medida de lo posible el contacto entre aves silvestres y aves de corral criadas al aire libre en las denominadas zonas de riesgo.
- Aplicación de medidas destinadas a limitar el riesgo en zoológicos.

5.7 Planes y medidas adoptadas en Castilla y León para la vigilancia epidemiológica de la influenza aviar (en aves migratorias)

La Dirección General de Producción Agropecuaria puso en marcha la Instrucción del SSA/1/2006, de 28 de Marzo por la que se establecen las Zonas de Especial Vigilancia en materia de Influenza Aviar y se determinan las actuaciones a realizar ante las migraciones de aves en primavera-verano.

Con el fin de aunar los esfuerzos de todos los estamentos oficiales implicados en la vigilancia y control de la influenza aviar, en el mes de noviembre de 2005 se aprobó un Plan Coordinado de Actuaciones de Influenza Aviar.

Dicho Plan, basado en el análisis de riesgo, contemplaba una serie de actuaciones tendentes a la detección precoz del virus en las aves que pudieran constituir el vehículo de transmisión a Castilla y León.

El cambio de escenario en la situación epidemiológica con la aparición de nuevos focos en el África Subsahariana hace necesario realizar un nuevo análisis de riesgos y emprender acciones en consecuencia. Por ello, se establecieron como nuevas zonas de riesgo epidemiológico las siguientes:

- Zonas de especial vigilancia, que son:

- > Humedales de riesgo en la época primavera-verano:

Dada la situación epidemiológica y en virtud de la Orden APA/571/2006, de 2 de marzo, Castilla y León ha considerado 17 espacios naturales con altas concentraciones de aves acuáticas en primavera-verano como "Zonas de especial vigilancia". Estas zonas son las siguientes:

Provincia	Espacios naturales con altas concentraciones de aves acuáticas
Ávila	Embalse de Rosarito Laguna del Oso
Burgos	Embalse del Ebro
León	Embalse de Selga de Ordás Laguna de Villadangos del Páramo Lago de Carucedo
Palencia	Laguna de Boada Laguna de la Nava de Fuentes
Salamanca	Embalse de Santa Teresa Azud de Riobos
Segovia	Lagunas de Cantalejo Embalse de Pontón Alto
Soria	Embalse de Monteagudo de las Vicarias
Valladolid	Embalse de San José Laguna de Tamariz de Campos
Zamora	Lagunas de Villafáfila Embalse de Ricobayo

- > Zonas de concentración de colonias de cría, fundamentalmente referidas a las colonias de ardéidas (garzas, garcillas, garcetas y martinetes) y de cernícalos.

5.7.1 Actuaciones del plan coordinado: chequeos serológicos

Los chequeos serológicos consisten en el análisis de muestras de suero sanguíneo de aves con el fin de detectar en él la presencia de anticuerpos contra el virus influenza. Estos chequeos son un sistema más rápido, más eficaz y más barato que la detección directa de virus para comprobar la posible presencia de la influenza aviar en las explotaciones.

Dentro de un plan de este tipo, no es posible recoger muestras de todas y cada una de las aves. Por ello, se aplican técnicas epidemiológicas que indican cuántas muestras hay que recoger y cómo deben estar distribuidas en función de los objetivos que se persigan con el chequeo.

Se estimó que estos parámetros serían un 95% de confianza para una prevalencia esperada del 30%. Según estos parámetros, el número de muestras a recoger es de 10 muestras por explotación o el total de las aves presentes cuando el censo sea menor de 10). La excepción a esta norma son las explotaciones de patos, ocas y codornices donde deberán tomarse entre 40 y 50 muestras.

La toma de muestras se llevará a cabo en:

- Explotaciones industriales al aire libre: se llevará a cabo el chequeo serológico de todas las explotaciones de producción (no las de autoconsumo) al aire libre. Se repetirán todas las explotaciones al aire libre chequeadas en la primera fase del plan.
- Zonas de alta densidad avícola: en estas zonas se realizará la toma de muestras de 10 explotaciones al mes. El criterio de selección será priorizando aquellas que se encuentren a menor distancia unas de otras o las que se detectaron fallos de bioseguridad en la primera visita realizada.

5.7.2 Nuevas actuaciones a desarrollar

Estas otras actuaciones son las siguientes:

- Censado de los corrales domésticos en el entorno de los 10 km. de las Zonas de Especial Vigilancia.

Este censado se llevará a cabo por parte de las Unidades Veterinarias y se levantará acta reflejando la ubicación, la especie o especies y el censo y la posibilidad de confinamiento.

El objetivo de este censado es tener localizadas y controladas todas las explotaciones situadas en las zonas que tendrían mayor riesgo de que les alcanzase un posible brote de influenza que comenzara en aves acuáticas.

- Visita a las explotaciones al aire libre: se llevará a cabo visita de todas las explotaciones con sistemas de cría al aire libre de los entornos de las Zonas de Especial Vigilancia, levantando un acta donde se reflejen las posibilidades de confinamiento.

Ambas actuaciones son preventivas y permitirían una intervención inmediata y perfectamente dirigida si aparece algún caso en aves silvestres.

5.7.3 Actuaciones a realizar en el Servicio de Alerta Sanitaria Localizada

- **Chequeos serológicos:** en los municipios en el radio de 10 km de los humedales de riesgo se llevará a cabo un chequeo de al menos 5 explotaciones de autoconsumo como medida enmarcada en los sistemas de detección precoz.

Este muestreo se dirigirá a 5 explotaciones diferentes en el radio de cada humedal al mes. Las actuaciones aparecen reflejadas en la tabla siguiente:

PROVINCIA	Nº de explotaciones de autoconsumo a chequear cada mes
Ávila	10
Burgos	5
León	15
Palencia	10
Salamanca	10
Segovia	10
Soria	5
Valladolid	10
Zamora	10
Total	340

- **Vigilancia epidemiológica pasiva en las “Zonas de Especial Vigilancia”:** en estas zonas se realizará una visita semanal, rellenando un acta anotando cualquier incidencia epidemiológica que se considere y se procederá a la recogida de cadáveres en caso de encontrarlos.

Al menos la primera visita habrá de coordinarse con los Agentes Medioambientales de la zona para conocer los humedales al detalle, zonas de mayor concentración, especies más habituales, caminos etc.

5.7.4 Atención telefónica en Servicio de Alerta Sanitaria Localizada

Las labores de atención telefónica serán prioritarias, todos los veterinarios tanto en su jornada laboral como en el SASL deberán atender las llamadas recibidas, informando sobre la situación epidemiológica y la base legal en cada momento.

En caso de que las llamadas correspondan a la información sobre cadáveres de aves, serán los Servicios Veterinarios los que valoren la necesidad o no del desplazamiento, cuando hiciera falta se personarán y recogerán el ave llevándola al Laboratorio de Sanidad Animal de su provincia donde se actuará conforme al protocolo establecido para los laboratorios provinciales.

En general, la forma de actuación ante las llamadas motivadas por el hallazgo de aves muertas ha de regirse por criterios técnicos, tomando muestras cuando así se considere y en todo caso, tranquilizar al público y asesorarle sobre la forma de proceder.

5.7.5 Divulgación

Por medio de una Nota Informativa enviada a los medios de comunicación y los Ayuntamientos se han indicado unas pautas de actuación que son las siguientes:

- **Aves domésticas:** se actuará solamente en el caso de mortandades anormales (en mayor proporción de lo que sería habitual) y que cualquier criador de aves, aún en corrales domésticos, conoce.
- **Aves urbanas o del entorno habitual:** aves de compañía (canarios, periquitos), aves habituales en los parques o ríos en tramos urbanos (patos y ocas domésticas) o aves que se encuentren comúnmente en el campo (palomas, mirlos, urracas cuervos, grajos, gorriones, jilgueros, etc.): el hallazgo de un ejemplar muerto no es motivo de alarma. Debe avisarse cuando llame la atención el hecho de encontrar varios cadáveres.
- **Aves poco frecuentes en el entorno o desconocidas,** especialmente las acuáticas (patos, gansos, garzas, cormoranes, avefrías, etc.): habrá de avisarse a los Servicios competentes en caso de encontrar algún ave muerta.

5.7.6 Coordinación con los Servicios Territoriales de Medio Ambiente

Buena parte de las nuevas actuaciones a emprender han de ser en colaboración con las Secciones de Medio Ambiente. La aportación de los Agentes Medioambienta-

les es especialmente importante, sobre todo, en la primera visita de inspección, debido a su conocimiento de los humedales.

Para ello, las actuaciones establecen que el Jefe de la Sección de Sanidad y Producción Animal se pondrá en contacto con el Jefe de la Sección de Espacios Naturales y Especies Protegidas del Servicio Territorial de Medio Ambiente estableciendo un calendario de visitas que será enviado a las diferentes demarcaciones de alerta sanitaria. Una copia de dicho calendario se remitirá al Servicio de Sanidad Animal.

Gracias al trabajo en equipo de los ornitólogos, que ejercen su labor en las Lagunas de Villafáfila en Zamora, La Nava y Boada en Palencia los Agentes Medioambientales y los Veterinarios de los Centros de Recuperación de Fauna Silvestre de Burgos y Valladolid, se han podido recoger y procesar los cadáveres y ejemplares muertos que forman parte del resumen que se detalla a continuación:

Resultados en los humedales de Zamora y Palencia en el invierno 2005-2006

Fecha	Lugar	Provincia	Ejemplares	Resultado
20-Nov-2005	Montamarta	Zamora	5 ánades azulones	Negativo
			10 ánades frisos	Negativo
			1 cerceta común	Negativo
29-Nov-2005	Lag. La Nava	Palencia	1 ánade azulón	Negativo
			5 cercetas comunes	Negativo
			1 avefría	Negativo
21-Dic-2005	Lag. La Nava	Palencia	5 ánades azulones	Negativo
			1 cerceta común	Negativo
			1 avefría	Negativo
			1 pato cuchara	Negativo
26-Dic-2005	Lag. Villafáfila	Zamora	6 ánades azulones	Negativo
			1 avefría	Negativo
23-En-2006	Lag. Villafáfila	Zamora	1 ánade friso	Negativo
			1 ánade azulón	Negativo
			2 ánsar común	Negativo
			1 avefría	Negativo
			1 porrón moñudo	Negativo
25-En-2006	Lag. La Nava	Palencia	3 ánades azulones	Negativo
			2 avefrías	Negativo
			3 cercetas comunes	Negativo

5.7.7 Muestreo o remisión de aves desde los Centros de Recuperación de Fauna Silvestre

Dentro de las actuaciones correspondientes a la vigilancia de las aves silvestres en Castilla y León, se han considerado aquellos muestreos tanto de aves migratorias, como no migratorias que se corresponden siempre con ejemplares sospechosos de padecer procesos patológicos de etiología diversa y sobre las cuales se han practicado las exploraciones clínicas y las necropsias para intentar conseguir un diagnóstico laboratorial exacto y proporcionar un apoyo a la conservación.

Como ejemplo, en el Centro de Recuperación de Burgos y dentro del Plan de Vigilancia para Castilla y León, desde el 17/01/05, hasta el 21/08/06, se envían 682 muestras de cadáveres completos de aves de las que 392 correspondieron a palomas torcaces “en paso”. El resto de aves comprenden una gran variedad de especies, tanto migratorias, como sedentarias, aves rapaces, esteparias, etc. con lugar de ubicación, fecha y tipo de muestra remitida.

No se constató ninguna positividad frente a virus influenza del subtipo H5N1.

El Centro de Recuperación de Fauna Silvestre de Valladolid, realiza una acción similar a las realizadas en Burgos, presentando en el Plan de Vigilancia para Castilla y León 250 muestras desde 01/09/04, hasta el 17/04/06 de 22 especies de aves con un total de 265 ejemplares muestreados.

Las especies más significativas, corresponden a anátidas (ánade real, 20 ejemplares, cerceta común 15 ejemplares), rapaces diurnas (ratonero común, 28 ejemplares, águila calzada 12 ejemplares, halcón peregrino 7 ejemplares, milano real 19 ejemplares, azor 6 ejemplares), ciconiformes (Cigüeña común, 15 ejemplares), ardéidas (garza real 6 ejemplares), Paseriformes (16 ejemplares), rapaces nocturnas (búho chico 7 ejemplares, lechuza común, 17 ejemplares) etc. hasta 265 muestras remitidas.

La toma de muestras se centra sobre hisopos traqueales, hisopos cloacales, en animales vivos o cadáveres recientes, hasta enero de 2005. Desde ese momento además se remiten cadáveres completos, bajo unas condiciones más estrictas de bioseguridad eliminando la toma de muestras, para reducir en lo posible las probabilidades de contagio frente a la potencial existencia del virus H5N1.

Los individuos muestreados ingresaron por causas de etiología muy diversa, no siendo sospechosos de padecer una infección por influenza aviar. En general se realizó sobre los ejemplares vivos la toma de muestras mediante hisopos, antes de iniciar cualquier tratamiento.

Los resultados de influenza aviar dieron en todos los casos resultado negativo.

5.7.8 Protocolo para la recogida de cadáveres de aves por los Servicios Veterinarios Oficiales de Castilla y León

Los Servicios Veterinarios Oficiales, tanto en el desempeño de su trabajo diario como en Servicio de Asistencia Sanitaria Localizada, estarán obligados a realizar la recogida de cadáveres de aves cuando reciban notificación de titulares de explotaciones avícolas, particulares, agentes de la Consejería de Medio Ambiente, Centros de Recuperación de Fauna Silvestre, SEPRONA etc. previa valoración de la importancia epidemiológica en influenza aviar, es decir, se procederá a la recogida de cadáveres de aves de:

- Especies migratorias.
- Aves muertas en zonas de riesgo.
- Mortalidades elevadas en zonas no consideradas de riesgo.

En el resto de los casos, ante la comunicación de la aparición de cadáveres de aves que no tengan importancia desde el punto de vista veterinario en la epidemiología de la influenza aviar, se procederá a informar al notificante de que se trata de aves que no tienen importancia en la transmisión de la enfermedad, y la recogida de cadáveres será responsabilidad de la autoridad competente en cada caso (Ayuntamientos) que deberán proceder a la retirada de los mismos.

En la recogida de cadáveres se deberán tomar las medidas básicas de bioseguridad mientras persista la presente situación epidemiológica y no haya casos de influenza aviar de alta patogenicidad en Castilla y León. Por ello, no es necesario en este momento la utilización de equipos de seguridad virológica ya que actualmente, el riesgo de infección con el virus de la Influenza Aviar como consecuencia del manejo de aves silvestres es reducido. Por tanto, la adopción de prácticas higiénicas comunes, serán suficientes para minimizar cualquier posible riesgo de infección. Estas medidas básicas consistirán en:

- Durante la manipulación de las aves, no tocarse la cara y/o boca con las manos, ni llevarse a la boca o sujetar con los dientes cualquier elemento que haya estado en contacto con las aves.
- No fumar, ni ingerir alimentos, sin haberse lavado previamente las manos con agua jabonosa después de la recogida de las aves.
- Las heridas o llagas deberán ser adecuadamente protegidas.
- Utilizar guantes desechables o lavables de goma.
- En el manejo de las aves acuáticas se puede hacer uso de mascarillas, si bien actualmente no se considera una medida necesaria.

5.8 Conclusiones

España es uno de los países europeos que reciben una mayor afluencia de aves migratorias, especialmente aves acuáticas.

Las cepas de virus influenza de alta patogenicidad de subtipo H5N1 pueden llegar a nuestro país de dos formas. La primera de ellas es mediante la importación de aves infectadas o de sus productos. La otra forma es mediante la llegada de aves silvestres infectadas, como ha sucedido en el único caso habido en nuestro país.

En España, como en otros países europeos, existe un sistema encabezado por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación que tiene por objetivo detectar cualquier caso que aparezca y erradicar inmediatamente la enfermedad en el caso de que llegara a extenderse.

El sistema utiliza toda la red veterinaria estatal y autonómica y establece una serie de protocolos que cubren todas las situaciones epidemiológicas posibles así como las medidas a tomar en cada caso.

La inspección veterinaria en las diferentes fronteras tiene por objetivo identificar, e intervenir de la forma más adecuada, las aves y los productos avícolas importados tanto legal como ilegalmente. Hay que tener en cuenta que la importación ilegal es uno de los principales riesgos. Se detectó ya influenza aviar en octubre de 2004 en dos águilas azor montaÑesas (*Spizaetus nipalensis*) importadas de contrabando en el Aeropuerto de Bruselas y también en una estación de cuarentena de aves exóticas en el Reino Unido.

La otra forma de llegada sería con aves silvestres infectadas, como ya sucedió en el caso del somormujo de Salburúa. Este caso demostró que el sistema de vigilancia de los espacios húmedos funciona adecuadamente.

Por otra parte, los miles de análisis preventivos realizados hasta el momento en estos espacios en aves silvestres de decenas de especies así como en las aves domésticas de mayor riesgo han dado resultado negativo.

Es importante que la opinión pública conozca el sistema de lucha y la amplitud de las medidas de vigilancia tomadas y de los análisis realizados, así como los resultados de los mismos.

El sistema de control existe y está funcionando. En caso de que la influenza aviar alcance a nuestro país, evidentemente no se puede descartar que pase desapercibida un ave silvestre muerta, pero es absolutamente imposible que la enfermedad no se detecte en cuanto afecte a unas pocas aves silvestres y aún más rápidamente si afecta a aves domésticas.

La opinión pública debe estar informada suficientemente con el fin de evitar situaciones que podrían denominarse de "histeria colectiva", encabezadas por algunos medios de comunicación que utilizan el sensacionalismo. Estas situaciones solo contribuyen a crear una desconfianza que redundará en los avicultores, ya que puede dar lugar a bajadas notables en el consumo de productos avícolas y, en consecuencia, a disminuir la rentabilidad de una producción ganadera importante en toda España y especialmente en Castilla y León.

Bibliografía

- MUNSTER, V.J., WALLENSTEN, A., BAAS, C., RIMMELZWAAN, G.F. *et al.* (2005): "Mallards and highly pathogenic avian influenza ancestral viruses, Northern Europe", *Emerg Infect Dis*, 11 (10): 1.545-1.551.
- Manual práctico de operaciones en la lucha contra la influenza aviar altamente patógena:* (http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza_aviar/manual.pdf).
- Plan coordinado de alerta sanitaria veterinaria:* http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza_aviar/plan_estatal.pdf
- Plan de vigilancia de la influenza aviar en España 2006. Aves domésticas:* http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza_aviar/aves_domesticas.pdf
- Plan de vigilancia de la influenza aviar en España 2006. Aves silvestres:* http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza_aviar/aves_silvestres.pdf
- Tríptico: *La influenza Aviar de alta patogenicidad. Preguntas y respuestas.* http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza_aviar/triptico.pdf
- Plan de confinamiento y de bioseguridad de las aves de corral y otras aves cautivas:* http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza_aviar/plan_confinamiento.pdf
- Plan de vacunación de urgencia frente a la influenza aviar:* http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza_aviar/plan_vacunacion.pdf
- Protocolo de toma y remisión de muestras de influenza aviar:* http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza_aviar/Protocolo2006.pdf
- Legislación comunitaria:* http://www.mapa.es/es/ganaderia/pags/influenza_aviar/legislacion.htm
- Legislación nacional:* http://www.mapa.es/es/ganaderia/pags/influenza_aviar/legislacion_nacional.htm

6. POTENCIAL IMPACTO ECONÓMICO Y SOCIAL DE LA INFLUENZA AVIAR

No existe entre la comunidad científica consenso acerca del riesgo real que supone la gripe aviar. Muchos expertos consideran que la probabilidad de que el virus H5N1, que ha matado directamente o ha hecho sacrificar cientos de millones de aves y que ha causado la muerte de 151 personas produzca una pandemia es elevada. En el extremo contrario, otros opinan que existe una sobreestimación del riesgo.

El virus H5N1 podría desaparecer sin más, mantenerse de forma fundamental en las aves o difundir hacia la población humana y en este último caso, el virus modificado y adaptado a los humanos podría mantener una elevada virulencia o debilitarse y causar únicamente una enfermedad leve. En estas circunstancias de incertidumbre, aunque es innegable que una pandemia de gripe que pudiera poner en riesgo o comprometer en mayor o menor grado la salud de millones de personas tendría unas muy serias consecuencias económicas y sociales, nadie puede predecir cuáles podrían ser esas consecuencias puesto que estarían en dependencia de numerosos factores como el número de individuos afectados, la mortalidad, la extensión o la duración del brote entre otros muchos que no pueden ser conocidos de antemano.

Por otra parte, también es indudable que a pesar de que la tan temida pandemia no se ha producido aún y, lo que aún es más, que quizás nunca se producirá, la gripe aviar ya ha tenido unos efectos económicos notables tanto en los países donde han aparecido casos de infección por el subtipo H5N1 del virus influenza, bien en humanos o de forma exclusiva en animales, como en aquellos donde no ha sido descrita la infección.

A modo de ejemplo, el coste estimado del brote de influenza aviar altamente patógena de Hong Kong del año 1997 fue de cientos de millones de dólares mientras que las estimaciones realizadas por la Unión Europea (UE) indican que las pérdidas globales de los brotes de influenza aviar desde el 2003 son del orden de miles de millones de euros.

A continuación y a lo largo del siguiente capítulo vamos a tratar de plasmar cuál ha sido y, más aun, cuál podría ser el impacto económico de la gripe aviar en distintas partes del mundo y particularmente en Europa, en España y en la Comunidad Autónoma de Castilla y León. Para ello vamos a analizar por una parte las posibles repercusiones de una hipotética pandemia de gripe en la población humana mientras que, en segundo lugar, abordaremos los efectos económicos de la epidemia sufrida por las aves en diferentes países del mundo así como sus consecuencias en el mercado de la producción avícola.

6.1 Coste de una posible pandemia de gripe en humanos

Hasta el momento, el número de infecciones en humanos por el subtipo H5N1 del virus Influenza es limitado y el de muertes puede ser calificado como bajo. A finales de septiembre de 2006, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconocía un total de 251 casos y 148 muertes confirmadas y según su propia clasificación, que se muestra en la siguiente tabla, nos encontramos en la primera etapa o fase 3 de un periodo de alerta de pandemia. Es por ello que, hasta el momento, los costes directos por pérdida de vidas humanas y por descenso de la productividad no han sido elevados. De hecho, hasta ahora, el mayor porcentaje del gasto en este capítulo ha sido el destinado al seguimiento e investigación epidemiológica de cada uno de los casos con el fin de averiguar las posibles vías de contagio y de conocer y monitorizar todos y cada uno de sus contactos más cercanos.

Etapas en el desarrollo de una pandemia definidas por la OMS

Periodo interpandémico	
Fase 1	No aparecen nuevos subtipos de virus influenza en humanos. Algún subtipo de virus con capacidad para producir enfermedad en humanos puede estar presente en poblaciones animales pero, en cualquier caso, el riesgo de infección en humanos debe ser bajo.
Fase 2	No aparecen nuevos subtipos de virus influenza en humanos pero entre los animales circula algún subtipo de virus con riesgo sustancial de provocar enfermedad en humanos.

Continúa

Periodo de alerta de pandemia

Fase 3	Existe infección de humanos con algún nuevo subtipo de virus influenza pero no existe o es ocasional y limitada a situaciones de muy estrecho contacto la transmisión de humano a humano.
Fase 4	Existe transmisión documentada entre humanos pero ésta ha tenido lugar en grupos concretos y aislados indicando que la adaptación del virus es todavía limitada
Fase 5	Existe transmisión documentada entre humanos en colectivos más amplios pero en áreas geográficamente localizadas.

Periodo de pandemia

Fase 6 Transmisión generalizada entre humanos.

Fuente: Organización Mundial de la Salud.

Sin embargo, una pandemia de gripe altamente patógena daría lugar a una situación completamente diferente. Si se produjera el cambio que permitiera al virus N1H5 transmitirse de forma directa de humano a humano no cabe duda que las consecuencias económicas y sociales serían enormes. A este respecto, la OMS estimó, en un informe publicado en el 2005, que entre 2 y 7 millones de personas podrían morir en una nueva epidemia mundial de gripe. Otras valoraciones hablan de hasta 100 millones de muertes mientras que análisis más optimistas como los realizados por el Instituto Lowry Australiano predicen que una epidemia moderada podría causar alrededor de 1,5 millones de muertes. La historia más reciente nos indica que durante el siglo xx se han producido tres grandes pandemias de gripe. La primera, conocida como gripe española, entre 1918 y 1919, causó la muerte a 50-100 millones de personas aprovechando las particulares condiciones existentes como consecuencia de la coincidencia con la primera guerra mundial. Por su parte, durante las otras dos grandes pandemias, acaecidas en 1957-58 y 1968-69, murieron entre 2 y 6 millones de personas.

Resulta enormemente complejo realizar conjeturas acerca del posible costo humano y económico de una hipotética pandemia de gripe dado el enorme número de variables que desconocemos. En primer lugar, desconocemos cuál podría ser la tasa de infección, morbilidad o incidencia, o lo que es lo mismo la proporción de individuos que resultarían infectados y que presentarían un cuadro clínico evidente. Igualmente no podemos prever cuál podría ser la letalidad de la enfermedad, proporción de los infectados que morirá como consecuencia de la infección, ni la mortalidad, proporción de la población que morirá como consecuencia de la infección. A modo de ejemplo y para ilustrar la gran variabilidad de estos parámetros podemos indicar que

la mortalidad en la población mundial varió entre el 2,5 y el 5% en la pandemia de gripe española pero fue del 0,024% en la población de EEUU durante la pandemia de 1957.

Tampoco es fácil predecir la posible respuesta de la población y de los mercados ante una pandemia de gripe. La experiencia histórica nos dice, por una parte, que los mercados tienden generalmente a reaccionar de una forma dramática y drástica en un primer momento agravando la situación, pero es un hecho igualmente comprobado que la población se adapta de una forma relativamente rápida a las nuevas condiciones y que la actividad económica tras cualquier catástrofe tiende a recuperarse y mantenerse en los niveles previos.

La mayoría de los analistas coinciden en señalar entre los posibles efectos de una pandemia de gripe un colapso prácticamente inmediato de los transportes, tanto aéreos como por tierra y agua, con enormes repercusiones en el mercado al afectar no solo al movimiento de personas sino también a las exportaciones e importaciones de materias y productos. Igualmente se vería afectado de forma inmediata el sector turístico. La productividad general se vería limitada puesto que la enfermedad y, de forma más notable, las medidas de cuarentena o la necesidad de una mayor implicación de los trabajadores en el cuidado de niños y personas de tercera edad, conducirían de forma inmediata a una multiplicación exponencial del absentismo laboral. Los lugares públicos de reunión o concentración de personas, al constituir posibles focos de infección, deberían cerrarse o limitar al máximo posible su aforo. Esto afectaría de forma particular a las grandes ciudades con una elevada densidad de población que verían alterado el funcionamiento de sus servicios de transporte público, grandes superficies comerciales, espectáculos, etc.

Un punto particularmente crítico estaría constituido por el sistema sanitario que sería el encargado de responder en primera línea al desafío de la infección pero que, al mismo tiempo, sufriría de forma muy particular los efectos de la epidemia. Los trabajadores sanitarios, a pesar de todos los esfuerzos que se realizarían para prevenir su infección y que incluirían medidas de cuarentena, utilización de equipos de protección personal e incluso inmunización, sufrirían una elevada incidencia de la enfermedad como consecuencia de la exposición continua a enfermos. La experiencia reciente de la epidemia de síndrome respiratorio agudo severo o SARS que comentaremos más detalladamente a continuación es un claro ejemplo del probable papel que podrían jugar los grandes centros sanitarios como fuentes de infección y, por tanto, amplificadores del problema. En estas circunstancias y en dependencia de la situación particular de cada país, podemos afirmar que con toda probabilidad los sistemas nacionales de salud serían llevados a sus límites y probablemente, en muchos casos, se verían claramente sobrepasados por las dimensiones del problema.

Desde el punto de vista de la demanda existirían notables cambios. La pérdida de confianza por parte de los consumidores daría lugar, posiblemente, a modificaciones temporales en los hábitos alimenticios. El consumo de productos animales en general y el de carne de ave, huevos y sus derivados en particular disminuiría notablemente, al menos en los momentos iniciales de la epidemia.

Un efecto a largo plazo que la mayoría de los analistas coinciden en señalar sería la pérdida de confianza por parte de los inversores, propia de las situaciones de crisis, y que tendría importantes consecuencias económicas.

Más aun, un análisis económico más detallado nos indica que una epidemia más limitada, incluso de dimensiones nacionales, podría tener repercusiones a nivel mundial. En este sentido, preocupan particularmente las condiciones de China e India, dos países situados en el origen de la epidemia o muy cerca de éste, y que albergan cerca del 40% de la población mundial. La población China supera los 1.320 millones, cuatro veces la de EEUU y algo más de tres veces la de los 25 países miembros de la UE, con la particularidad de que en su mayoría mantiene un estrecho contacto con todo tipo de animales incluidas las aves. Algo semejante ocurre en India, con 1.110 millones de habitantes. Hoy en día estos dos grandes gigantes asiáticos muestran unos elevadísimos niveles de crecimiento económico. China ha crecido durante el último cuarto del siglo xx a un promedio anual del 9%, superando a EEUU que en el mismo periodo creció una media anual del 3%, a Japón que en sus mejores años, entre 1980 y 1996, creció un promedio del 6% anual o a Alemania que a partir de 1990, el año de la reunificación, no supera un 2% de crecimiento anual. Por su parte, India está comenzando a presentar tasas de crecimiento superiores al 6%. Así las cosas, Asia se ha convertido en el centro de gravedad de la economía mundial con tres países, China, India y Japón entre las principales potencias económicas mundiales que generan, en conjunto, el 27% del producto interior bruto (PIB) mundial frente al 20% de la UE o de EEUU.

Al mismo tiempo en que se está convirtiendo en el centro de la economía mundial, Asia es el continente donde se han originado y donde se concentran la gran mayoría de los casos detectados de infección por virus influenza altamente patógenos. La crisis económica en cualquiera de estos países como consecuencia de una epidemia local tendría consecuencias inmediatas a nivel mundial. No podemos olvidar que China es el primer consumidor mundial de cemento, acero, aluminio, hierro, cobre y carbón entre otras muchas materias primas al mismo tiempo que un país eminentemente exportador, con lo cual los efectos de una crisis inicialmente local rápidamente podrían pasar a ser globales, aun en ausencia de una epidemia de proporciones mundiales.

6.1.1 El ejemplo del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SRAS)

El brote de síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) que se produjo en el año 2003 constituye un inmejorable ejemplo, a pequeña escala, del efecto económico y las repercusiones que una epidemia puede tener en la economía de una región y del mundo.

Hoy en día conocemos que el SARS, al igual que la gripe, es una enfermedad respiratoria de etiología vírica, pero en este caso causada por un coronavirus. Aunque inicialmente se manifiesta por síntomas respiratorios leves habitualmente evoluciona hacia un cuadro complicado de neumonía. La principal forma de propagación es el contacto cercano entre el individuo infectado y el receptivo, particularmente favorecido por la tos y el estornudo que permiten la formación y dispersión de pequeñas gotas de secreciones de las vías respiratorias donde se concentra una elevada cantidad de partículas víricas.

El SARS ha sido la primera enfermedad grave y de fácil transmisión que ha aparecido en el siglo XXI y constituye una excelente muestra de la gran capacidad de difusión que un agente infeccioso puede tener en la actualidad aprovechando las modernas comunicaciones y particularmente las rutas aéreas internacionales.

En lo que respecta al origen de la epidemia debemos indicar que, en coincidencia con lo que ocurre con las infecciones por virus influenza, los estudios realizados apuntan hacia un origen animal. En un primer momento se comprobó que el agente etiológico de esta enfermedad era aislado con relativa frecuencia de muestras de heces tomadas de civetas, un felino cuya carne es particularmente apreciada y que forma parte de la cultura gastronómica de la provincia de Guangdong, en China, donde se inició el brote. Más recientemente, un estudio realizado en el año 2005 mostró una elevada prevalencia de infección por un coronavirus muy semejante al agente etiológico del SARS en un determinado tipo de murciélagos, murciélagos de herradura, y se ha propuesto que el virus pudo tener su origen en estos animales desde donde pudo pasar, bien de forma directa o a través de las civetas, a los humanos.

Los primeros casos de SARS se presentaron a mediados de noviembre del año 2002 en la provincia de Guangdong, China. La primera comunicación oficial acerca de un brote de neumonía atípica en esta provincia fue recibida por la OMS el 11 de febrero de 2003 y hablaba de 305 afectados y 5 muertos. Además, entre el 12 y el 13 de febrero el gobierno chino informó que el 30% de los casos se habían producido entre trabajadores sanitarios y que los análisis laboratoriales realizados descartaban la participación de virus influenza así como otras enfermedades como el antrax, la leptospirosis, fiebres hemorrágicas o la peste neumónica. Ante esta primera comunicación, un equipo de la OMS se desplazó inmediatamente a la zona

para investigar directamente la situación y comprobó la existencia de un brote, estableciendo los criterios diagnósticos y la denominación de síndrome agudo respiratorio severo para esta nueva condición.

Al mismo tiempo en que comenzaron los primeros trabajos *in situ* del personal de la OMS, el 21 de febrero, un doctor que había tratado pacientes aquejados de esta nueva enfermedad se trasladó a Hong Kong donde se alojó en la novena planta de un hotel de cuatro estrellas. Este médico, que había resultado infectado, contagió a otros huéspedes y trabajadores de esta novena planta del hotel y así, días más tarde comenzaron a aparecer casos de SARS en los hospitales de Hong Kong, Vietnam y Singapur. La enfermedad se difundió a través de rutas aéreas internacionales. Algunos individuos que se habían alojado en el hotel volaron hacia Toronto, entre otros muchos destinos, mientras que médicos que habían estado en contacto con los primeros casos en Vietnam y Singapur se desplazaron, por diferentes motivos, a otros países.

El Dr. Carlo Urbani, un epidemiólogo de la OMS y que posteriormente moriría a consecuencia de la infección, fue el primero en detectar la enfermedad en Vietnam, en Hanoi, el 28 de febrero. Además, pudo comprobar como en tan solo dos semanas al menos 20 trabajadores de un hospital privado resultaron infectados. Algo semejante ocurrió en Hong Kong, donde el día 11 de marzo se encontraban enfermos 23 trabajadores de un mismo hospital mostrando un cuadro respiratorio agudo. El 14 de marzo, la OMS recibió comunicación del gobierno canadiense acerca de 4 casos de neumonía atípica y de dos bajas en una misma familia de Toronto. El día 15 de marzo, las autoridades de Singapur notificaron a la OMS varios casos de enfermedad respiratoria grave. Un caso particularmente interesante fue el de un médico de 32 años que había tratado en Singapur a varios pacientes que habían estado vinculados de forma directa al hotel de Hong Kong y que presentaban cuadros clínicos respiratorios. Posteriormente, este médico viajó a los EEUU para una conferencia médica. En Nueva York, antes embarcar en el vuelo de regreso hacia Singapur comunicó a otro colega que se encontraba mal y que estaba comenzando a sufrir los mismos síntomas que los pacientes que había tratado previamente. Al llegar esta información a las autoridades sanitarias, éstas decidieron actuar de forma inmediata y la compañía aérea y el avión fueron localizados e interceptados en una escala realizada en Frankfurt. El doctor así como dos miembros de su familia que le acompañaban en el viaje fueron obligados a bajar a tierra y fueron inmediatamente ingresados en una unidad de aislamiento de un hospital en Alemania.

De forma resumida, Hanoi, Hong Kong, Singapur y Toronto se convirtieron en los focos principales de la epidemia de una nueva y desconocida enfermedad que aparecía de forma rápida y que afectaba particularmente a los trabajadores sanitarios y

a sus contactos más cercanos. El personal sanitario fue el que en principio se expuso al agente etiológico del SARS al intentar salvar la vida de los pacientes infectados y se convirtió, seguidamente, en la principal fuente de infección, fuera ya del ámbito hospitalario, dando lugar a cadenas u ondas secundarias de transmisión.

Dada situación, el 15 de marzo de 2003, la OMS alertó a la comunidad mundial incluyendo a las autoridades sanitarias, a todo el personal sanitario y a viajeros en general, acerca de esta nueva enfermedad y de su particular transmisión aprovechando las rutas de viajes aéreos internacionales. Es importante destacar el hecho de que tras la alerta de la OMS y a consecuencia de la aplicación de las recomendaciones hechas por este organismo internacional, todos los países, con la única excepción de algunas provincias de China, lograron prevenir con eficiencia las nuevas infecciones limitando el número de nuevos casos. Para ello se dedicaron enormes esfuerzos a la identificación lo más rápida posible de los casos existentes, a los que se aplicaron estrictas medidas de aislamiento al mismo tiempo que se investigaban intensamente todos sus posibles contactos con el fin de determinar cuál había sido la fuente de infección más probable así como cuáles eran los individuos susceptibles de convertirse en nuevos casos y que, por tanto, debían ser sometidos a cuarentena y vigilancia.

Entre otras medidas de control aplicadas cabe destacar que las visitas de todo tipo fueron prohibidas en todos los hospitales públicos en las áreas afectadas. En Hong Kong se adaptó y empleó un sistema de control electrónico, desarrollado por la policía para investigaciones criminales, para el seguimiento de los contactos y para la vigilancia del cumplimiento de las medidas de cuarentena mientras que en Singapur se encargó al ejército la tarea de vigilancia de los periodos de cuarentena impuestos a un elevado número de ciudadanos.

La siguiente tabla muestra un resumen de los países afectados, con el número de casos y muertes, así como el porcentaje de casos entre personal sanitario entre otras informaciones que muestran la extensión de la epidemia.

Distribución de los casos y muertes directamente asociadas a la enfermedad durante la epidemia de Síndrome Respiratorio Agudo Severo (1 de noviembre de 2002 a 31 de julio de 2003)

	Número acumulado de casos	Número muertes	Letalidad (%)	Casos importados (%)	Casos en trabajadores sanitarios (%)	Fecha del 1 ^{er} caso
Alemania	9	0	0	100	11	9/03/03
Australia	6	0	0	100	0	23/02/03
Canadá	251	43	17	2	43	23/02/03
China	5.327	349	7		19	16/11/02
Corea	3	0	0	100	0	25/04/03
EEUU	27	0	0	100	0	24/02/03
España	1	0	0	100	0	26/03/03
Filipinas	14	2	14	50	29	25/02/03
Francia	7	1	14	100	29	21/03/03
Hong Kong	1.755	299	17		22	15/02/03
India	3	0	0	100	0	25/04/03
Indonesia	2	0	0	100	0	6/04/03
Irlanda	1	0	0	100	0	27/02/03
Italia	4	0	0	100	0	12/03/03
Kuwait	1	0	0	100	0	9/04/03
Macao	1	0	0	100	0	5/05/03
Malasia	5	2	40	100	0	14/03/03
Mongolia	9	0	0	89	0	31/03/03
Nueva Zelanda	1	0	0	100	0	20/04/03
Reino Unido	4	0	0	100	0	1/03/03
Rumania	1	0	0	100	0	19/03/03
Rusia	1	0	0		0	5/05/03
Singapur	238	33	14	3	4	25/02/03
Sudáfrica	1	1	100	100	0	3/04/03
Suecia	5	0	0	100	0	28/03/03
Suiza	1	0	0	100	0	9/03/03
Tailandia	9	2	22	100	11	11/03/03
Taiwán	346	37	11	6	20	25/02/03
Vietnam	63	5	8	2	57	23/02/03
Total	8.096	774				

En resumen y a pesar de las actuaciones rápidas y eficaces de los sistemas de alerta sanitaria, la epidemia de SARS que no se extendió en duración más allá de 6 meses, alcanzó a más de 25 países de los cinco continentes dando lugar a importantes consecuencias económicas y sociales en los países más afectados así como a importantes repercusiones a nivel mundial.

En Canadá, la epidemia se concentró en la ciudad de Toronto que aglutinó la totalidad de los casos de este país. El SARS se inició a partir de un único individuo infectado que viajó a Toronto desde Hong Kong. Algo importante y que podemos destacar es que al igual que ocurriría en caso de producirse una pandemia mundial de influenza altamente patógena, se comprobó que la frecuencia de los viajes hacia o desde los países asiáticos y particularmente China era un claro factor de riesgo en la epidemia de SARS. En este sentido, Canadá era un firme candidato a prolongar la epidemia de SARS originada en Asia, puesto que este país alberga el mayor porcentaje de residentes de origen asiático fuera de Asia y Australia.

Con la aparición del brote de SARS en Toronto las entradas y salidas de viajeros cayeron drásticamente en la ciudad. Todos los viajes no estrictamente necesarios a la zona fueron cancelados al igual que numerosos actos públicos, conciertos, celebraciones deportivas, convenciones... El aeropuerto local pasó a estar prácticamente vacío y la compañía aérea canadiense Air Canada que atravesaba graves problemas económicos vio acelerada su caída declarándose en bancarrota el 1 de abril de 2003. La industria del turismo en Toronto, la segunda en importancia en la ciudad, perdió más de 500 millones de dólares canadienses y 28.000 puestos de trabajo. Los hoteles no superaron un tercio de ocupación durante el pico de la epidemia, valorándose sus pérdidas en 125 millones. La provincia de Ontario, en su conjunto, sufrió pérdidas en el sector turístico directamente vinculadas a la epidemia que superaron los 2.000 millones de dólares canadienses. Pero además, estas pérdidas del sector turístico se extendieron al resto del país y se han mantenido durante un periodo prolongado de tiempo. A pesar de que las autoridades han empleado 10 millones de dólares en una campaña para promover el turismo en Toronto, Ontario y Canadá tanto en EEUU como en Europa, los niveles de visitantes extranjeros en el país nunca han recuperado los valores previos al brote de SARS.

A nivel local, los sistemas de transporte público dejaron de ser empleados e igualmente se redujeron al mínimo las visitas a museos, teatros, cines, parques zoológicos o restaurantes. En general, todas aquellas actividades no esenciales fueron suprimidas de forma brusca por los habitantes de la ciudad de Toronto.

Además, más de 15.000 personas fueron sometidas a cuarentena, debiendo permanecer en sus domicilios durante 10 días y manteniendo el mínimo contacto posible con el exterior. En muchas empresas se decidió dividir a los empleados más esenciales en dos grupos. Mientras que uno continuaba trabajando, los componentes del

segundo debían mantenerse localizados en sus casas, de forma que si aparecía un solo caso en el primero de los equipos y éste debía ser sometido a cuarentena, se pudiera mantener la empresa en funcionamiento con los individuos del segundo, que no habían tenido contacto.

En lo que respecta al sistema sanitario es importante destacar que más del 40% de los casos de SARS en Canadá se produjeron entre el personal sanitario. En un plazo muy corto de tiempo, los hospitales fueron obligados a modificar todos sus protocolos con el fin de limitar la difusión de la infección. Las consultas y salas de espera colapsaron y miles de personas vieron canceladas operaciones quirúrgicas, procedimientos diagnósticos o incluso terapéuticos al no existir las condiciones necesarias para llevarlos a cabo.

Las estimaciones sobre el impacto global del SARS en Canadá son complejas puesto que no es posible separar el efecto causado por la epidemia del debido a otra multitud de factores. La subida del dólar canadiense, la ralentización del crecimiento económico en EEUU, la guerra de Irak o la detección de un caso de encefalopatía esponjiforme en Canadá son, entre otros muchos, factores que deberían ser tenidos en cuenta en el análisis.

En cualquier caso, el estudio realizado por el Banco de Canadá estimó que el mayor impacto de la epidemia tuvo lugar, como es lógico, durante el segundo cuatrimestre del año y se plasmó en una caída del crecimiento del PIB. Así, este crecimiento que había sido del 3% en los tres primeros meses del año 2003, pasó a valores negativos, -1,2%, en el segundo cuatrimestre, si bien es cierto que se recuperó notablemente en la segunda mitad del año.

Los efectos sociales y económicos de la epidemia de SARS en Hong Kong también están bien documentados y fueron más intensos que los sufridos por Canadá como cabe esperar al ser notablemente superior el número de casos. El área administrativa de Hong Kong así como otras zonas afectadas de Asia sufrieron la cancelación de gran número de viajes de negocios y un colapso general del turismo y de los sectores asociados o dependientes de éste. Los niveles de ocupación hotelera alcanzaron mínimos históricos tanto en Hong Kong como en Singapur mientras que los restaurantes estaban prácticamente vacíos. Ante esta situación, muchos decidieron cerrar temporalmente y la falta de demanda hizo caer los precios de todo tipo de alimentos en Asia. Igualmente, las ventas al por menor se redujeron entre un 10 y un 50% en dependencia del producto y el tipo de comercio.

Al igual que en la epidemia de Canadá, las líneas aéreas se vieron afectadas. Así, compañías como la Cathay Pacific Airways o Dragon Airlines sufrieron graves pérdidas como consecuencia de la cancelación de entre el 40 y el 50% de sus pasajes durante el pico de la epidemia.

Igualmente se suspendieron todo tipo de actividades sociales: convenciones, reuniones de negocios... El centro de congresos de Hong Kong canceló la práctica totalidad de los eventos planificados mientras que los cines, teatros y centros comerciales se mantenían prácticamente vacíos.

Aunque la potente economía de la zona continuó creciendo en el año 2003, lo hizo en una proporción claramente menor a la esperada. Así, el incremento del PIB en Hong Kong fue del 3,1% durante el año 2003, lejos de los valores próximos al 6% que como media mantenía la región. Sin embargo, es importante destacar que la zona asiática, pese a haber sido afectada de forma más intensa por la epidemia, se recuperó mucho mejor de la misma que Canadá y así, tanto el turismo como las actividades de negocios recuperaron sus valores normales a los 2 ó 3 meses de la presentación de los últimos casos.

6.1.2 Modelos epidemiológicos

El empleo de modelos epidemiológicos resulta fundamental para poder predecir patrones de presentación de una enfermedad y más aun, para colaborar en el complejo proceso de elección y diseño de estrategias de control. Un modelo epidemiológico no deja de ser una simplificación matemática de un problema enormemente complejo, como sería en nuestro caso una pandemia de gripe, pero, al mismo tiempo, nos proporciona la oportunidad de predecir las situaciones ante las cuales nos vamos a poder encontrar o más aún, nos permite conocer de antemano el más probable comportamiento de la epidemia ante diferentes estrategias de control.

La construcción de un modelo epidemiológico relativo a la difusión de virus influenza altamente patógenos resulta enormemente compleja puesto que es necesario especular con diferentes posibilidades en lo que respecta a la morbilidad o número de individuos que resultará infectado, virulencia o mortalidad. Además, factores como por ejemplo la distribución por edades en cada población particular o la existencia de personas de elevado riesgo, con enfermedades concomitantes que elevan la probabilidad de aparición de complicaciones en caso de ser infectadas, determinará la forma particular de presentación de la enfermedad en cada zona o área.

Meltzer y colaboradores, del Center for Disease Control and Prevention de Atlanta, en EEUU, desarrollaron, en el año 1999, un interesante modelo para la valoración económica de una pandemia de influenza en este país y que ha sido tomado como base por otros trabajos posteriores. Con el fin de predecir cuál podría ser el impacto de la epidemia en la población, los individuos de la misma se clasifican en tres estratos definidos por la edad, de 0 a 19 años, de 20 a 64 y mayores de 64 años. Además, dentro de cada uno de estos estratos de edad los sujetos se catalogan

según su riesgo. Así, se incluyen dentro de la subclase de individuos de elevado riesgo a aquellos que presentan alguna condición médica previa que hace que tengan una probabilidad superior de sufrir alguna complicación como consecuencia de la infección por virus influenza, mientras que se incluyen como individuos bajo riesgo a los que no cumplen la condición anterior. Según este modelo el número medio de individuos que requerirían hospitalización en los EEUU sería de 314.000 (percentil 5 = 210.000 – percentil 95 = 417.000) para una epidemia leve con una morbilidad del 15% y de 734.000 (percentil 5 = 441.000 – percentil 95 = 973.000) para una epidemia más severa que afectase al 35% de la población. Entre 18 y 48 millones de personas requerirían atención médica aunque no hospitalización mientras que entre 20 y 47 millones de individuos estarían enfermos aunque sin necesitar atención médica. El número estimado de fallecimientos para una tasa de infección del 15% sería de 89.000 aunque superaría los 200.000 si, manteniéndose el resto de las condiciones constantes, la tasa de infección se elevase hasta el 35%. Además, el 85% de las bajas y casi el 40% de las hospitalizaciones se producirían entre individuos calificados como de elevado riesgo.

Desde el punto de vista estrictamente económico y teniendo en cuenta únicamente los costes derivados de los fallecimientos, de la hospitalización y atención sanitaria extrahospitalaria, de los gastos en medicamentos y el coste de los días no trabajados como consecuencia de la epidemia, este modelo predice un coste que oscilaría entre los 71.400 millones de dólares como media (percentil 5 = 35.400 – percentil 95 = 107.000) para una incidencia del 15% y los 166.500 millones de dólares (percentil 5 = 82.600 – percentil 95 = 249.600) para una incidencia del 35%. La siguiente tabla muestra un resumen con los costes estimados totales y clasificados según se trate de individuos fallecidos a consecuencia de la epidemia, hospitalizados, atendidos sanitariamente fuera del ámbito hospitalario o enfermos pero sin necesidad de atención médica.

Estimación del coste sanitario total y desglosado de una pandemia de gripe por virus influenza altamente patógenos en los EEUU para diferentes valores de incidencia

Coste estimado para cada valor de incidencia (miles de millones de dólares)					
	15%	20%	25%	30%	35%
Fallecimientos					
Media	59,3	79,1	98,8	118,6	138,3
Percentil 5	23,8	31,7	39,7	47,6	55,5
Percentil 95	94,9	126,6	158,2	189,8	221,5
Hospitalización					
Media	1,9	2,6	3,2	3,9	4,5
Percentil 5	1,2	1,7	2,1	2,5	2,9
Percentil 95	2,7	3,6	4,5	5,4	6,3
Atención extrahospitalaria					
Media	5,7	7,6	9,5	11,4	13,3
Percentil 5	4,9	6,5	8,1	9,7	11,4
Percentil 95	6,6	8,7	10,9	13,1	15,3
Enfermos sin necesidad de atención médica					
Media	4,4	5,9	7,4	8,8	10,3
Percentil 5	3,3	4,4	5,4	6,5	7,2
Percentil 95	5,6	7,4	9,3	11,1	13,0
TOTAL					
Media	71,4	95,1	118,9	142,7	166,5
Percentil 5	35,4	47,2	59	70,8	82,6
Percentil 95	107	142,6	178,3	214	249,6

Fuente: M.I. Meltzer et al. Emerging Infectious Diseases, 5 (5), septiembre-octubre 1999.

Más recientemente, en el año 2006, un equipo de investigadores del University Medical Center de Utrech, en Holanda, ha publicado los resultados correspondientes a un modelo, bastante semejante al anterior, y que se aplicó sobre las condiciones de población y recursos médicos de Holanda. Al igual que en el modelo anterior, la población se dividió en tres categorías de acuerdo a su edad, menores de 20 años,

entre 20 y 64 y mayores de 64, que a su vez incluían un 7, 12 y 40%, respectivamente, de individuos con riesgo elevado de infección. Teniendo en cuenta las tres pandemias de influenza del siglo xx, se estimó que la distribución de los casos de gripe entre las categorías de edad sería un 38% de casos en niños y jóvenes, un 30% en adultos y un 20% en mayores de 64 años mientras que la incidencia media de la infección sería del 30%. Según este modelo, en ausencia de profilaxis vacunal, se producirían en Holanda cerca de 5 millones de infecciones que darían lugar a más de millón y medio de consultas médicas, 83.000 hospitalizaciones y algo más de 170.000 fallecimientos. Los costes médicos directos así estimados serían superiores a los 840 millones de euros para una población, la holandesa, que asciende a los 16 millones de habitantes y con un sistema sanitario mucho más semejante, en su organización, al de nuestro país en comparación con el de los EEUU.

En la actualidad, se encuentran disponibles en la red, al menos dos interesantes herramientas que pueden ser empleadas para predecir algunos aspectos de una hipotética pandemia de gripe en una población. Ambos programas han sido desarrollados en los Centers for Disease Control and Prevention de EEUU.

El programa *Flu Surge 2.0* permite calcular el impacto de la epidemia en el ámbito hospitalario para una determinada comunidad. Con un diseño muy sencillo basado en una simple hoja de cálculo, emplea datos censales así como datos relativos a la capacidad hospitalaria para fijar el probable curso temporal de la epidemia: número de fallecimientos, porcentaje de camas hospitalarias y porcentaje de camas de unidades de cuidados intensivos ocupadas por pacientes infectados por el virus de la gripe. Modificando las variables de entrada relativas a la duración de la epidemia, que pueden ser fijadas entre 6 y 12 semanas, y el porcentaje de individuos que se infectan en la población, entre el 15 y el 35%, se pueden obtener muy rápidamente los diferentes escenarios posibles.

Si, por ejemplo, se aplicara este modelo epidemiológico a una unidad territorial en la que se dispusiera de más de 900 camas así como aproximadamente 15 unidades de cuidados intensivos funcionales y más de 40 respiradores mecánicos disponibles, y que da servicio a una población estimada superior a las 300.000 personas nos encontramos que, ante una epidemia de 8 semanas de duración y una incidencia del 25%, como media se producirían 1.324 ingresos (estimación mínima 612 y máxima 1.689) y 289 fallecimientos (estimación mínima 195 y máxima 440). Además, durante las semanas 3 y 4, coincidiendo con el pico de la epidemia, el modelo indica que se producirían como media 40 ingresos diarios de enfermos de gripe y que hasta el 20% del total de camas disponibles en el hospital estarían ocupadas por los enfermos de gripe. Entre las semanas 4 y 7 de la epidemia más de la mitad de los ventiladores mecánicos existentes serían necesarios para los pacientes infectados por

virus influenza altamente patógenos mientras que las necesidades de cuidados intensivos estarían claramente desbordadas desde la primera semana de la epidemia. Así, entre las semanas 4 y 6 serían necesarias más de 40 plazas en unidades de cuidados intensivos para tratar a los enfermos en situación de particular gravedad.

Por su parte, el programa *FluAid*, creado, al igual que el anterior, por investigadores del CDC de EEUU, está diseñado para estimar el potencial impacto de una pandemia de gripe en diferentes áreas. El programa describe como cursará la epidemia en el tiempo y proporciona estimaciones acerca del impacto en forma de mortalidad, hospitalizaciones o consultas médicas en una colectividad concreta y teniendo en consideración las características particulares de la población y los recursos sanitarios, entre otras variables.

Ambos programas están disponibles en la red en las direcciones:

<http://www.cdc.gov/flu/flusurge.htm> y <http://www2.cdc.gov/od/fluaid>, respectivamente.

6.2 Potencial impacto de una epidemia de influenza altamente patógena en las aves

El impacto de un brote causado por virus influenza altamente patógenos en las aves sobre la economía o, lo que es lo mismo, en el PIB de una zona o un país estará en dependencia directa de la velocidad con la cual se logre controlar la epidemia y de la difusión que ésta alcance, pero igualmente estará enormemente influenciado por la importancia del sector avícola así como por su estructura y organización en cada país o región concreta.

6.2.1 Efectos económicos de la influenza aviar en del sudeste asiático

Los brotes de influenza aviar altamente patógena que se han producido en diversos países del sudeste asiático entre los años 2003 y 2004 además de producir una creciente alarma como problema de salud pública, han causado pérdidas cuantiosas en el sector avícola. De forma global, cerca de 200 millones de aves domésticas han muerto o han sido sacrificadas y las pérdidas económicas estimadas para el sector avícola superan los 10.000 millones de dólares y continúan aumentando en la actualidad puesto que, a pesar de las medidas implementadas para el control, la infección se mantiene en las aves de algunos de estos países.

En los países del sudeste asiático se crían aproximadamente 6.000 millones de pollos y más de 800 millones de patos. En su conjunto, esta zona alberga una

cuarta parte del total de la industria avícola mundial y más concretamente, dos países afectados, China y Tailandia, representan el 15% de la producción avícola mundial. Además la contribución del sector avícola al PIB en cada uno de los países afectados varía entre el 0,5% como valor mínimo, en Tailandia, al 1,3% en China o el 1,5% en Camboya.

La organización de la producción avícola así como información relativa de la estructura socio-económica de cada uno de los principales afectados por la epidemia de gripe aviar en el sudeste asiático se muestra en las siguientes tablas que recogen datos recogidos de diversas fuentes incluyendo la Organización de las Naciones para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y el Banco Mundial.

Las características de las explotaciones y la producción avícola en cada país resultan fundamentales puesto que marcan notables diferencias tanto en lo que respecta al riesgo de infección como en lo relativo a las consecuencias económicas y sociales de la misma. Según la FAO, el riesgo de infección es mucho más elevado en las explotaciones familiares o de corral o en las comerciales pequeñas, mientras que las consecuencias económicas de un brote son notablemente superiores cuando se ven afectadas las explotaciones calificadas como comerciales grandes o, particularmente, las explotaciones industriales.

Datos de población relativos a algunos de los países afectados por la epidemia de gripe aviar de 2003-2004

País	Población (millones)	% población por debajo del umbral de pobreza	% población rural	% población con actividad agrícola y/o ganadera
Camboya	13,4	77,7	81,5	75
China	1,3	46,7	60,0	64
Indonesia	238,5	52,4	52,3	45
Laos	6,1	73,2	69,9	80
Tailandia	64,9	32,5	75,3	49
Vietnam	82,7	33,4	71,7	63

*Tomando un ingreso de 2 dólares diarios por persona y día como umbral de pobreza.

Número de gallinas y de aves domésticas por km² y por persona en algunos de los países afectados por la epidemia de gripe aviar de 2003-2004

País	Gallinas			Aves domésticas	
	Total (millones)	Nº por Km ²	Nº por persona	Nº por Km ²	Nº por persona
Camboya	12,7	94.513,4	1,2	130,2	1,7
Indonesia	275,3	143,6	1,2	167,5	1,3
Laos		66,2	2,5	74,0	2,8
Tailandia	224,8	459,6	3,6	509,1	4,0
Vietnam		501,3	2,0	716,1	2,8

Distribución de la producción avícola en función del tipo de explotación en algunos de los países afectados por la epidemia de gripe aviar de 2003-2004

País	Producción industrial*	Granjas comerciales grandes*	Granjas comerciales pequeñas*	Producción familiar-corral*
Camboya	< 1% aves	< 1% aves	99,9% granjas	> 90% aves
Indonesia	3,5% aves	21,2% aves	11,8% aves	63,4% aves
Laos		< 1% aves	10% aves	90% aves
Tailandia	70% aves	20% aves	10% aves	
Vietnam	<1% aves	20-25% aves	10-15% aves	65% aves

*Clasificación del sector avícola diseñada por la FAO en base a las medidas de bioseguridad en las explotaciones y el destino de los productos. Las granjas de producción industrial tienen una elevada bioseguridad y destinan su producción al mercado regulado. Las comerciales grandes tienen una bioseguridad entre moderada y elevada y destinan, igualmente, la mayoría de su producción al mercado. Por su parte, las granjas comerciales pequeñas disponen de mínimas medidas de bioseguridad y destinan su producción a la venta en vivo en mercados de aves mientras que las familiares carecen de medidas de bioseguridad y sus productos no alcanzan los mercados sino que son consumidos localmente.

Verniest y Castillo (2004), en un interesante trabajo en el que analizan el impacto de la influenza aviar en la economía de algunos países del continente asiático, separan claramente lo que ellos denominan impactos macro y micro-económicos. Estos autores afirman que, en general, el impacto macro-económico de la gripe aviar en los países del sudeste asiático ha sido relativamente bajo como corresponde a países en los que el sector avícola no es de una gran importancia en la economía. Este hecho explica que la mayoría de estos países a pesar de haber padecido una grave

epidemia durante el año 2004 hayan mantenido, en general, un robusto crecimiento económico. Así, Camboya que presentó un incremento anual medio del 5% en su PIB entre los años 2000 y 2003, creció igualmente el 5% durante el año 2004. El crecimiento durante el año 2004 fue del 4,1% en Indonesia, del 5,5% en Laos, del 7,2% en Vietnam y del 6,7% en Tailandia. De forma resumida, podemos indicar que el sector avícola es responsable, como media, de valores próximos al 1% del PIB en estos países, con un valor mínimo del 0,6% en Vietnam o Tailandia. Así y tomando como ejemplo Vietnam, uno de los países más afectados y donde desaparecieron más del 15% de las manadas de aves a consecuencia directa de la infección o de los sacrificios sanitarios, las pérdidas económicas estimadas oscilan entre los 45 y 200 millones de dólares, según diferentes fuentes, lo que supone, aproximadamente, el 0,1% de su PIB. Un impacto semejante al de la epidemia en Vietnam en un país como Indonesia donde el sector avícola es más importante en la economía global daría lugar a pérdidas que podrían alcanzar el 0,2% del PIB.

Tan solo dos de los países afectados por la epidemia de gripe aviar, China y Tailandia, son exportadores netos de carne de pollo. Como consecuencia de la epidemia, Tailandia perdió su posición como 5º exportador mundial. Sin embargo, debemos indicar que el sector avícola de este país reaccionó de forma rápida, substituyendo sus exportaciones de carne fresca por productos procesados. Gracias a esta maniobra, Tailandia ha podido mantener sus niveles de exportación en cifras globales aunque es cierto que se encuentra en riesgo, en caso de mantenerse por tiempo prolongado la situación, de perder de forma definitiva su mercado de exportación de carne fresca de pollo.

Un hecho importante y que cabe destacar en lo que respecta al análisis del impacto macro-económico de la epidemia de gripe aviar en los países asiáticos es que, por lo menos durante los años 2004 y en los primeros meses de 2005, no se ha producido una caída en el turismo internacional en estas áreas. Sin embargo, también debemos indicar que el mayor impacto mediático de la epidemia no se ha producido hasta el año 2005 con lo cual es posible que esta situación se modifique y que consecuentemente puedan existir restricciones en la llegada de turistas. La situación sería entonces claramente distinta a la mostrada hasta el momento y el impacto de la epidemia sobre el nivel económico y el PIB de cada uno de estos países sería notablemente superior.

Además, los efectos de la epidemia se han hecho notar en los mercados internacionales. Los informes elaborados por la FAO indican que entre enero de 2004 y julio de 2005 los precios de la carne de pollo en el mercado internacional se incrementaron en un 20%. Las limitaciones a la exportación procedente de países asiáticos, particularmente de China y Tailandia, unidas a los precios más elevados hicieron decrecer el comercio internacional de carne de pollo en un 8%.

Por el contrario, los efectos micro-económicos de la epidemia han sido notables y particularmente en las regiones o localidades donde se han concentrado los casos de infección. Verbiest y Castillo, en su análisis realizado para la FAO en 2004, reconocen que muchos de los pequeños productores que dependen económicamente de su actividad han tenido y tendrán serios problemas para afrontar las muertes, sacrificios y posterior repoblación de aves en las explotaciones.

A continuación vamos a hacer un pequeño repaso más detallado del impacto, principalmente micro-económico, que en algunos de los países afectados ha producido la presente epidemia de gripe aviar.

En Camboya el sistema de producción más familiar o de producción en corral domina claramente el sector avícola incluyendo el mayor número de explotaciones y de aves. El sector de granjas comerciales representa menos del 1% de las explotaciones pero cerca del 10% del censo de aves y fue, sin lugar a dudas, el sector más afectado por la epidemia de gripe aviar y que condujo, durante los 9 primeros meses del año 2004, al sacrificio o muerte de cerca de 23.000.000 aves. A pesar de que el número de explotaciones afectadas y de aves muertas o sacrificadas no fue excesivamente elevado, los mercados mostraron una clara reducción en el precio de huevos y carne de pollo durante los dos primeros meses del año, coincidiendo con la declaración de los primeros focos en enero de 2004. Sin embargo, los precios se recuperaron con relativa rapidez y a mediados de ese mismo año, tan solo 6 meses después de la aparición de la infección, los precios tanto de la carne de pollo como de los huevos eran superiores a los del año anterior. Simultáneamente se produjo un esperable incremento de los precios de otras fuentes de proteína coincidiendo con la disminución del consumo de huevos y carne de pollo en los primeros meses del año. Se elevó el precio de la carne de cerdo y de vacuno así como el del pescado siendo destacable el hecho de que este incremento de precio se mantuvo a pesar de que ya en el mes de marzo-abril el consumo de pollo y huevos recuperó sus valores originales. En resumen, en este país, a pesar de un impacto muy limitado en lo que respecta al número de aves afectadas, se han producido importantes cambios en el mercado de productos de pollo así como de otras fuentes proteicas. Los análisis realizados indican que las mayores pérdidas en este país han sido sufridas por los propietarios y explotadores de las granjas comerciales de broilers y ponedoras, que no han recibido compensación económica de ningún tipo y, en segundo lugar, por los consumidores del país que han tenido que optar entre pagar precios más elevados por sus raciones proteicas tanto durante como tras el brote o reducir su ingesta de proteínas.

La epidemia de gripe aviar en Indonesia se produjo entre julio de 2003 y enero de 2004. Afectó a 15 de las 30 provincias que componen este país y dio lugar a la destrucción de más de 17 millones de aves (6,2% del total del censo) repartidas entre

15 millones de ponedoras, 2 millones de reproductoras y 86.000 broilers. Aunque el valor estimado de las aves muertas o sacrificadas osciló entre los 16,2 y los 32,4 millones, las pérdidas directas incluyendo tanto la muerte o sacrificio de animales como las tareas de limpieza y desinfección, superaron los 170 millones de dólares. La demanda de pollitos de 1 día y de piensos se redujo en un 45-60% y se estima que alrededor de la tercera parte de los empleados de las granjas comerciales e industriales y de la industria avícola en general perdieron sus puestos de trabajo. Los análisis realizados a finales del año 2004 indican, además, que cerca de la mitad de estos trabajadores continuaban encontrando dificultades para reubicarse en el mercado laboral.

Al contrario de lo que ocurrió en Camboya, en Indonesia los precios de los huevos y la carne de pollo se mantuvieron relativamente estables a lo largo de la epidemia puesto que coincidieron en el tiempo una menor producción con una menor demanda de los productos. Sin embargo y a partir de febrero de 2004, el mercado ha mostrado enormes fluctuaciones en este país tanto en lo que respecta a la demanda como a la producción de huevos y carne de ave. Durante los primeros meses del año 2004 y a consecuencia de la preocupación de los consumidores respecto a una posible transmisión de la infección a los humanos a través del consumo de aves y sus productos, el mercado sufrió una fuerte caída de la demanda que coincidió con la recuperación de las explotaciones y un incremento en la producción por la finalización del brote. Este hecho dio lugar a una notable caída de los precios de la carne de pollo que alcanzaron valores mínimos en marzo de 2004. Durante el mes de abril la alarma social fue disminuyendo y los consumidores recuperaron la confianza en estos productos. Así, en junio de ese mismo año, el precio de la carne de pollo se había multiplicado por 8 con respecto al de 3-4 meses antes. Sin embargo y durante los meses de verano, agosto y septiembre, un exceso de producción dio lugar a una nueva bajada de los precios.

En Vietnam se sacrificaron y destruyeron a consecuencia de la epidemia más de 43 millones de aves, lo que supone más del 15% del total del censo, que se distribuyeron por 58 de las 64 provincias del país. Las pérdidas directas asociadas a la epidemia superaron, según el informe elaborado para la FAO por Delquigny *et al.* (2004) los 200 millones de dólares. El impacto mayor fue sufrido por las explotaciones comerciales pequeñas. Muchos de estos productores se encontraban endeudados en el momento de la epidemia como consecuencia del inicio o expansión reciente de sus negocios de producción avícola. Ante la gravedad de la situación, el Gobierno proporcionó una indemnización que alcanzó aproximadamente el 30% del valor de mercado de las aves muertas y sacrificadas. Igualmente, el Gobierno dio instrucciones a los bancos para renegociar las condiciones de los préstamos con este colectivo. Los efectos de la epidemia también fueron notables en las explotaciones

familiares. Se estima que las pérdidas como consecuencia de la muerte de aves, la falta de producción durante un periodo mínimo de 2-3 meses por la despoblación de las explotaciones y la disminución del consumo de carne y productos de pollo podrían haber ascendido a 69-108 dólares para cada una de las explotaciones familiares, una suma relativamente pequeña pero de enormes dimensiones si se compara con unos ingresos diarios medios inferiores a los 2 dólares por persona en las zonas rurales. Es importante tener en cuenta que, en muchos casos, los propietarios de estas pequeñas explotaciones familiares mantenían simultáneamente una producción, a pequeña escala, de cerdos. Así, aquellos granjeros que explotaban alguna otra especie animal vieron parcialmente compensadas sus pérdidas por la subida en el precio de otros productos de origen animal. Por el contrario, aquellos propietarios que habían decidido especializar su producción hacia el sector avícola fueron mucho más severamente castigados por la epidemia.

Existe muy limitada información acerca de la evolución de los mercados en el curso de la epidemia en Vietnam. Al inicio hubo un descenso drástico del consumo de carne de ave. Además las restricciones en lo que respecta al movimiento de aves vivas afectaron a comerciantes y vendedores al por menor dando lugar a un mercado prácticamente vacío de pollo y sus productos durante varias semanas. Simultáneamente, los precios de otros productos cárnicos distintos del pollo se elevaron notablemente. A pesar de que alguna región del país continuó identificando brotes de gripe aviar durante todo el año 2004 e incluso durante el 2005, el precio de la carne de pollo se duplicó cuando los mercados volvieron a la normalidad al finalizar la primera ola de la epidemia.

Como hemos indicado anteriormente, Tailandia es, junto con China, el único país exportador de carne de ave de la región. Durante los últimos 20 años ha experimentado un gran crecimiento, particularmente en lo que respecta a las granjas de broilers. Las explotaciones aparecen claramente divididas entre aquellas que producen carne de pollo para el mercado local y que sacrifican, generalmente, los animales en mataderos de pequeño tamaño y las explotaciones industriales y comerciales grandes que utilizan mataderos y plantas de procesado de gran tamaño que cumplen los requisitos necesarios para permitir el acceso a los mercados internacionales. La carne de pollo representa el 90% de las exportaciones de origen animal en este país y se destina principalmente a Japón aunque también, en menor proporción, a algunos países de la UE. En el año 2002, Tailandia fue el origen del 7,5% de las exportaciones mundiales de carne de pollo.

La gripe aviar se declaró en Tailandia durante la tercera semana de enero de 2004 y rápidamente se extendió por la zona centro y norte del país. Los informes de la FAO indican que fueron sacrificadas cerca de 30 millones de aves con el fin de intentar controlar la epidemia. Las prohibiciones impuestas a las exportaciones de carne

de pollo causaron un enorme impacto en la industria avícola del país afectando tanto a los propios productores, como a las empresas de piensos, comerciantes y vendedores al por menor. Las pérdidas estimadas superaron los 1.200 millones de dólares aunque es importante señalar que la rápida respuesta de las empresas exportadoras del sector evitó pérdidas muy superiores al sustituir sus exportaciones de carne de pollo por productos cárnicos procesados. Además, el impacto económico en los productores se vio, al menos parcialmente, compensado por las indemnizaciones recibidas por los propietarios de las granjas. En un primer momento, el Gobierno del país indemnizó con el 100% del valor de mercado de las aves. Así más de 400.000 granjeros se vieron compensados por el sacrificio de más de 60 millones de aves. En una segunda etapa, las indemnizaciones están sufragando el 75% del valor de mercado de las aves muertas o sacrificadas. Además, el Gobierno tai-landés habilitó un programa de créditos específico para los productores del sector que igualmente ha permitido una mejor recuperación.

Un capítulo del análisis económico de la epidemia de gripe aviar que no puede ser olvidado es el relativo al coste de las medidas que se están llevando a cabo en todos los países afectados así como en los países que por su cercanía o relaciones comerciales con los anteriores son considerados como de alto riesgo de infección, para el control y erradicación de la infección por virus influenza altamente patógenos. Se estima que el gasto que deberá realizarse en estos países durante los próximos tres años en este concepto superará sobradamente los 100 millones de dólares incluyendo en este capítulo el coste de las actividades directamente dirigidas al control de la enfermedad como la vigilancia, sacrificios sanitarios, incremento de las medidas de bioseguridad en las explotaciones o vacunación, así como los costes asociados al entrenamiento del personal y mejora de las instalaciones de los servicios veterinarios oficiales, campañas publicitarias... Además, estos gastos deberán prolongarse en el tiempo ya que los informes disponibles en la actualidad hablan de actuaciones a corto, entre 1 y 3 años, medio, de 4 a 6 años, y largo plazo, entre 7 y 10 años, para lograr la erradicación de la infección.

6.2.2 Potencial efecto económico de la influenza aviar en España y demás países de la UE

La Unión Europea (UE) concentra en la actualidad el 13% de la producción y las exportaciones de la industria avícola mundial. En el año 2004, los estados miembros exportaron más de 2,5 millones de toneladas de carne de ave o productos derivados, tanto frescos como refrigerados o congelados, valorados en su conjunto por encima de los 1.000 millones de dólares, hacia más de 150 mercados distribuidos por todo el mundo. De este total, cerca de un millón de toneladas de carne

fueron destinadas a terceros países: el 27% a países de oriente medio, el 26% a países africanos y el 23% a Rusia. Además, más del 75% de las exportaciones mundiales de aves vivas tienen su origen en alguno de los países de la UE. Por otra parte, el 9% de la producción mundial de huevos en el año 2005 se localizó en los 25 países miembros de la UE.

La producción avícola en la UE está relativamente concentrada con tan solo cinco países, Francia, Reino Unido, España, Alemania e Italia, como responsables de dos terceras partes del total de la producción. Además, seis países de la UE están entre los diez principales exportadores de carne y cinco entre los principales exportadores de huevos. En las siguientes tablas se muestra información relativa a la producción avícola en los países de la UE y su importancia relativa a nivel mundial, obtenida de la Organización de Naciones Unidas para la Agricultura y Alimentación FAO.

Censo de aves vivas en los países de la Unión Europea (2005)

PAÍS	Gallinas		Pavos		TOTAL *	
	Nº cabezas (x 1.000)	% mundial	Nº cabezas (x 1.000)	% mundial	Nº cabezas (x 1.000)	% mundial
Alemania	112.000	0,7	8.000	2,9	122.310	0,7
Austria	11.700	0,1	700	0,3	12.517	0,1
Bélgica	34.188	0,2	215	0,0	34.403	0,2
Chipre	3.600	0,0	220	0,1	3.870	0,0
Dinamarca	16.000	0,1	149	0,1	16.462	0,1
Eslovaquia	5.600	0,0	5.800	2,1	13.230	0,1
Eslovenia	4.811	0,0	150	0,1	5.431	0,0
España	130.000	0,8	800	0,3	130.902	0,7
Estonia	2.162	0,0	8	0,0	2.183	0,0
Finlandia	6.000	0,0	0	0,0	6.000	0,0
Francia	215.000	1,3	35.500	12,7	275.315	1,5
Grecia	28.000	0,2	90	0,0	28.193	0,2
Holanda	86.000	0,5	1.200	0,4	87.900	0,5
Hungría	32.814	0,2	3.592	1,3	41.330	0,2
Irlanda	12.700	0,1	1.650	0,6	14.595	0,1
Italia	100.000	0,6	26.000	9,3	126.000	0,7
Letonia	3.450	0,0	600	0,2	4.050	0,0
Lituania	8.210	0,0	104	0,0	8.419	0,0
Luxemburgo	72.828	0,4	0	0,0	72.828	0,4
Malta	1.000	0,0	10	0,0	1.010	0,0
Polonia	90.000	0,5	600	0,2	98.600	0,5
Portugal	35.000	0,2	7.000	2,5	42.000	0,2
Reino Unido	157.000	0,9	8.300	3,0	167.375	0,9
Rep. Checa	12.440	0,1	670	0,2	13.690	0,1
Suecia	6.600	0,0	200	0,1	6.800	0,0
TOTAL UE	1.187.103	7,1	101.558	36,3	1.335.413	7,3

* Incluye además el censo de patos (39.459.000; 3,8% del total mundial) y de gansos (7.293.000; 2,4% del total mundial)

Fuente: Naciones Unidas para la Agricultura y Alimentación FAO.

Producción de carne de ave y huevos en los países de la Unión Europea (2005)

País	Carne de ave		Huevos	
	Miles de Tm	% mundial	Tm	% mundial
Alemania	1.175	1,3	798.000	1,2
Austria	118	0,1	88.700	0,1
Bélgica	297	0,6	210.000	0,3
Chipre	36	0,0	12.300	0,0
Dinamarca	205	0,2	82.000	0,1
Eslovaquia	119	0,2	68.000	0,1
Eslovenia	67	0,1	20.000	0,0
España	1.302	1,7	725.500	1,1
Estonia	15	0,0	13.000	0,0
Finlandia	86	0,1	57.900	0,1
Francia	1.940	2,4	1.450.000	1,6
Grecia	172	0,2	105.000	0,2
Holanda	580	0,8	595.000	0,9
Hungría	449	0,6	180.200	0,3
Irlanda	126	0,2	32.000	0,0
Italia	1.092	1,2	700.000	1,1
Letonia	13	0,0	32.045	0,0
Lituania	44	0,1	50.000	0,1
Luxemburgo	16,7	0,0		0,0
Malta	7	0,0	6.140	0,0
Polonia	1.238	1,2	520.000	0,8
Portugal	286	0,3	132.450	0,2
Reino Unido	1.606	1,9	567.900	0,9
Rep. Checa	235	0,3	105.747	0,2
Suecia	104	0,1	92.300	0,1
Total UE	11.328,7	13,6	6.239.182	9,4

Fuente: Naciones Unidas para la Agricultura y Alimentación FAO.

Exportaciones de aves vivas en los países de la Unión Europea (2004)

País	Nº cabezas (x 1.000)				TOTAL	
	Gallinas	Pavos	Patos	Gansos	N (x 1.000)	% mundial
Alemania	111.604	6.336	262	6	118.208	0,5
Austria	2.986	5.846	0	0	8.832	6,0
Bélgica	52.174	255	5	1	52.435	<0,1
Chipre	2	0	0	0	2	6,5
Dinamarca	7.823	698	7	3	8.531	<0,1
Eslovaquia	7.534	0	0	0	7.534	<0,1
Eslovenia	168	0	0	0	168	1,5
España	12.340	0	1	0	12.341	0,6
Estonia	0	0	0	0	0	0,1
Finlandia	615	0	0	0	615	13,9
Francia	100.952	20.011	212	137	121.312	13,5
Grecia	4.013	6	0	0	4.019	1,1
Holanda	163.313	3.358	4	3	166.678	2,9
Hungría	9.399	241	6	56	9.702	<0,1
Irlanda	447	0	0	0	447	1,2
Italia	9.232	1.238	2	4	10.476	<0,1
Letonia	0	0	0	0	0	0,8
Lituania	6.706	0	0	0	6.706	<0,1
Luxemburgo	0	0	0	0	0	0,0
Malta	0	0	0	0	0	19,1
Polonia	23.668	0	0	0	23.668	1,9
Portugal	16.973	0	0	0	16.973	1,1
Reino Unido	30.459	2.235	0		32.694	76,2
Rep. Checa	56.407	183	0	72	56.662	1,0
Suecia	4.851	0	0	0	4.851	3,7
Total UE	621.666	44.101	499	282	666.548	76,2

Fuente: Naciones Unidas para la Agricultura y Alimentación FAO.

Exportaciones de carne de ave en los países de la Unión Europea (2004)

País	Carne de ave		Valor	
	Tm	% mundial	\$ (x 1.000)	% mundial
Alemania	233.612	2,8	472.313	4,5
Austria	18.296	0,2	46.070	0,4
Bélgica	348.152	4,2	597.626	5,7
Chipre	187	<0,1	87	<0,1
Dinamarca	124.695	1,5	269.513	2,6
Eslovaquia	9.872	0,1	23.734	0,2
Eslovenia	8.689	0,1	17.682	0,2
España	64.703	0,8	101.651	1,0
Estonia	4.546	0,1	7.364	0,1
Finlandia	9.650	0,1	12.668	0,1
Francia	587.247	7,0	1.103.773	10,5
Grecia	4.864	0,1	6.092	0,1
Holanda	568.372	6,8	997.419	9,5
Hungría	101.545	1,2	313.033	3,0
Irlanda	33.263	0,4	91.821	0,9
Italia	116.133	1,4	257.284	2,4
Letonia	620	<0,1	479	<0,1
Lituania	5.638	0,1	11.053	0,1
Luxemburgo	215	<0,1	1.129	<0,1
Malta	0	0,0	0	0,0
Polonia	111.923	1,3	306.687	2,9
Portugal	3.509	<0,1	5.106	<0,1
Reino Unido	235.932	2,8	334.495	3,2
Rep. Checa	22.931	0,3	54.661	0,5
Suecia	8.640	0,1	10.994	0,1
Total UE	885.324	10,6	864.831	8,2

Fuente: Naciones Unidas para la Agricultura y Alimentación FAO.

Exportaciones de huevos en los países de la Unión Europea (2005)

País	Huevos	
	Tm	% mundial
Alemania	63.116	6,0
Austria	4.207	0,4
Bélgica	77.195	7,3
Chipre	86	<0,1
Dinamarca	4.563	0,4
Eslovaquia	2.617	0,2
Eslovenia	1.545	0,1
España	103.856	9,8
Estonia	32	<0,1
Finlandia	9.840	0,9
Francia	43.633	4,1
Grecia	7.153	0,7
Holanda	265.333	25,0
Hungría	6.844	0,6
Irlanda	2.072	0,2
Italia	9.155	0,9
Letonia	2.834	0,3
Lituania	8.150	0,8
Luxemburgo	15	<0,1
Malta	0	0,0
Polonia	28.036	2,6
Portugal	5.635	0,5
Reino Unido	10.082	1,0
Rep. Checa	7.303	0,7
Suecia	3.603	0,3
Total UE	666.905	62,9

Fuente: Naciones Unidas para la Agricultura y Alimentación FAO.

Teniendo en cuenta los datos anteriores, la Organización de Naciones Unidas para la Agricultura y Alimentación FAO ha realizado un análisis para tratar de estimar las implicaciones que en el mercado de los productos de origen avícola podría tener un hipotético brote de influenza en las aves de los principales países productores europeos. Los resultados de dicho estudio señalan que en esta situación el mercado interno de los países miembros de la Unión se vería colapsado con un exceso de productos del sector como consecuencia de dos hechos fundamentales. Por una parte, los productos habitualmente destinados a la exportación, aproximadamente el 10% del total de la producción avícola europea, tendrían cortada su salida como consecuencia de los cierres de fronteras ante la declaración de la epidemia mientras que, en segundo lugar, el consumo interno de carne de ave y probablemente también el de huevos disminuiría de forma notable. Además, las importaciones de carne y productos de pollo que en la actualidad realizan los países de la UE, unas 700.000 Tm, se verían enormemente limitadas y todo ello conduciría, a corto plazo y con toda probabilidad, a una caída de los precios de estos productos en los países de la UE unida a una subida de los mismos a nivel mundial.

Sin embargo, todas las evidencias y experiencias previas indican que el rechazo de los consumidores hacia la carne y los productos de las aves no sería de muy larga duración. En este campo jugarían un papel fundamental las estrategias de comunicación de riesgos que deberían establecer los servicios sanitarios y de salud pública de los gobiernos implicados con el fin de hacer difundir los mínimos o nulos riesgos asociados al consumo de estos productos. Así sería esperable que los efectos locales sobre el consumo de carne de pollo y huevos fueran limitados en el tiempo.

Las simulaciones y estimaciones realizadas indican que ante una epidemia que afectara a los principales países productores de la UE el incremento de los precios de los productos cárnicos en los mercados internacionales podría oscilar entre un máximo del 7-8% para las carnes de ave y un mínimo del 3% para las carnes de porcino y bovino. Por su parte, los piensos animales y algunas de sus materias primas podrían rebajar sus precios entre un 1 y un 2% en respuesta a una menor demanda. Es importante destacar que, además de la repercusión local en el propio ámbito de la Unión, un porcentaje importante de los efectos se producirían en África puesto que este continente es deficitario en su producción e importa el 20% de la carne de ave que consume, dependiendo, en gran medida, de las exportaciones de la UE, origen del 50% de sus importaciones. Así pues y según estas predicciones, África podría presentar una situación particularmente crítica al encontrarse bajo la amenaza de extensión de sus propios brotes de influenza aviar altamente patógena o de nuevos brotes a consecuencia de los patrones de migración de aves silvestres al tiempo que sería un área particularmente afectada por una hipotética epidemia de influenza aviar en los principales países productores de aves de Europa.

A pesar de las expectativas anteriormente señaladas, los analistas coinciden en indicar que la situación es enormemente más compleja y que para valorar el posible impacto a nivel global de una epidemia de influenza aviar en Europa sería necesario tener en cuenta otros muchos eventos que afectan a los mercados internacionales. Así y a modo de ejemplo, podemos indicar que circunstancias como la situación en lo que respecta a la gripe aviar en otros continentes o, fuera ya del propio contexto de la gripe aviar, la posibilidad de que aparezcan nuevos brotes de fiebre aftosa en Brasil, principal exportador mundial de carne de vacuno y de pollo, como ya ocurrió en octubre de 2005, podrían modificar enormemente las predicciones realizadas.

En lo que respecta a otros efectos colaterales de una supuesta epidemia por virus N1H5 en las aves de algún país o países de la UE, podemos indicar que, al contrario de lo que ocurrió en Reino Unido durante el brote de fiebre aftosa del año 2001, los informes señalan que, en principio, no sería necesario cerrar el acceso hacia las zonas rurales, donde presumiblemente se podrían concentrar los casos. Los virus influenza son mucho menos resistentes en el medio que el virus de la fiebre aftosa y hasta el momento no han mostrado capacidad para difundirse largas distancias a través del aire y por tanto, no es esperable que la infección pueda extenderse en un área particularmente amplia. Así, en principio no sería necesario prohibir el acceso a áreas o el paso por caminos o carreteras locales. El impacto teórico sobre el comercio o el turismo en áreas rurales sería nulo o muy bajo. Algunas actividades como la caza de aves silvestres podría verse limitada en las áreas de vigilancia y monitorización alrededor de un foco declarado tanto en animales domésticos como en silvestres. Igualmente estaría prohibida la liberación de aves con fines cinegéticos.

Gracias a las intensas labores de vigilancia realizadas, desde la segunda mitad del mes de febrero de 2006 se han identificado aves silvestres infectadas por virus N1H5 en diversos países de la UE. Este hecho ha puesto en marcha, de forma inmediata, distintas medidas con el fin de evitar el temido paso de estos virus a las explotaciones de aves domésticas. Así, en dependencia de los países, se han decretado medidas que van desde la vacunación obligatoria para los patos y gansos en el sudoeste de Francia o para aves de parques zoológicos, la vacunación voluntaria a determinados colectivos de aves como se ha realizado, por ejemplo en Holanda, la prohibición de movimientos de animales en áreas afectadas, la prohibición de exhibiciones y concentraciones de aves de recreo o la obligación de mantener todas las aves en instalaciones cerradas.

Todas estas medidas se han mostrado eficaces hasta el momento y así, aunque han aparecido un número limitado de brotes de infección por el virus N1H5 en aves domésticas de algún país europeo, todos ellos han sido sofocados rápidamente.

Sin embargo, los mercados europeos ya han sufrido durante el año 2005-2006 unos efectos que pueden ser calificados como notables en lo que respecta fundamentalmente al consumo de carne de ave y productos derivados.

Con fecha 7 de julio de 2006 se presentó ante la Comisión Europea el resultado de una interesante encuesta realizada entre los meses de marzo y abril a un total de 25.000 ciudadanos distribuidos por los 25 países de la UE así como por Bulgaria, Rumania, Turquía y Croacia. El objetivo de la encuesta era determinar el nivel de conocimiento del público general en lo que respecta a los riesgos para la salud asociados a la gripe aviar. Se comprobó que, en general, el grado de información era elevado. Así el 74% de los encuestados afirmó que los humanos podrían infectarse al tocar aves contaminadas, el 77% conocía el requerimiento de mantener las aves domésticas encerradas en áreas de riesgo mientras que el 78% conocía la existencia de restricciones a la importación de diferentes productos avícolas de terceros países afectados de gripe aviar. Igualmente, más del 70% de la población sabía que la legislación europea prevé áreas de protección de 3 km alrededor de un foco y áreas de vigilancia alrededor de las anteriores y hasta los 10 km mientras que el 80% era consciente de que la UE impone el sacrificio sistemático de todos los animales en una explotación donde se detecte un ave infectada por virus influenza altamente patógenos. Sin embargo, el 18% de los encuestados estaban convencidos de que no es posible infectarse al manipular aves enfermas o muertas de la enfermedad, el 11% se consideraban protegidos frente a la gripe aviar como consecuencia de haber sido vacunados con la vacuna de gripe convencional y lo que es aún más importante en nuestras actuales circunstancias, el 28% declaraban que la gripe aviar podría transmitirse a través del consumo de carne de ave cocinada, el 21% pensaban que el virus de la gripe aviar puede estar presente en los huevos o en su cáscara, incluso después de haber sido cocinados, y el 29% declaraban que no sería seguro consumir carne de aves vacunadas frente a la influenza aviar.

En lo que respecta al consumo de productos de origen aviar, los resultados de la encuesta mostraron grandes diferencias en dependencia del país aunque, en general, podemos destacar que casi el 20%, como media, de los ciudadanos de la UE reconocieron haber disminuido el consumo de carne de pollo. Al ser preguntados por las razones que los habían llevado a tomar esta decisión, el 15% reconoció estar convencido de que el consumir carne de pollo era un riesgo real, mientras que el 50% pensaba que existía un riesgo potencial y el 15% reconocía que había decidido limitar su consumo de pollo a pesar de estar convencido de que no existía un riesgo real.

En la siguiente tabla se recoge información relativa al impacto y las repercusiones de la crisis de la gripe aviar sobre la producción avícola y el consumo de carne de ave y huevos en distintos países europeos. Ante la falta y la dificultad de recabar

datos oficiales en muchos casos, la información ha sido recogida, en muchos casos, de organismos extraoficiales o directamente de la prensa.

Repercusiones de la gripe aviar en el consumo y precios de carne de ave en los países de la Unión Europea (octubre de 2006)

País	Impacto
Alemania	El consumo de carne de ave ha disminuido hasta un 20%. 70.000 Tm de carne de ave almacenadas.
Austria	El consumo de carne de ave ha disminuido en un 25%. Los precios se han elevado en un 1,4%.
Bélgica	El consumo de carne de ave ha disminuido en un 25%. Los precios se han reducido en un 25%.
Chipre	El consumo de carne de ave ha disminuido en un 30%. Los precios se han reducido en un 6%.
Dinamarca	El consumo de carne de ave ha disminuido en un 11%. Los precios se han reducido en un 9,5%. La producción se ha reducido en un 10%.
Eslovaquia	
Eslovenia	El consumo de carne de ave ha disminuido en un 20-25%. Los precios se han reducido en un 19%. 25.000 Tm de carne de ave almacenadas.
España	El consumo de carne de ave ha disminuido en un 3,5%. Los precios se han mantenido como consecuencia de la reducción de la producción.
Estonia	
Finlandia	El consumo de carne de ave se ha mantenido estable. Los precios se han reducido en un 22%.
Francia	El consumo de carne de ave ha disminuido en un 1%. Los precios se han reducido en un 17%. 50.000 Tm de carne de ave almacenadas.
Grecia	El consumo de carne de ave ha disminuido en un 50%. Los precios se han reducido en un 13%. 25.000 Tm de carne de ave almacenadas.
Holanda	El consumo de carne de ave ha disminuido en un 5-10%. Los precios se han reducido en un 10%. Las exportaciones han caído un 10%. 50.000 Tm de carne de ave almacenadas.
Hungría	El consumo de carne de ave ha disminuido. Los precios se han reducido en un 5,2%. 12.000 Tm de carne de ave almacenadas.

Continúa

País	Impacto
Irlanda	El consumo de carne de ave ha disminuido en un 15%. Los precios se han reducido en un 13%. 25.000 Tm de carne de ave almacenadas.
Italia	El consumo de carne de ave ha disminuido en un 50%. La producción se ha reducido. 55.000 Tm de carne de ave almacenadas.
Letonia	Los precios se han elevado en un 7%.
Lituania	
Luxemburgo	
Malta	El consumo de carne de ave se ha mantenido estable. Los precios se han elevado en un 3%. 25.000 Tm de carne de ave almacenadas.
Polonia	El consumo de carne de ave ha disminuido en un 15%. Los precios se han reducido en un 15%.
Portugal	El consumo de carne de ave ha disminuido en un 15%. Los precios se han reducido en un 33%.
Reino Unido	El consumo de carne de ave se ha mantenido estable. Los precios se han reducido en un 5,5%.
Rep. Checa	Los precios se han reducido en un 7%.
Suecia	El consumo de carne de ave se ha mantenido estable. Los precios se han reducido en un 5%.

De una forma más particular algunos de los datos publicados para nuestro país por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación indican que la media mensual de pollitas para puesta incorporadas entre enero y abril de 2006 ha sido de 1.626.000 aves, lo que representa una disminución del 11,4% respecto a la media obtenida en el mismo periodo del año 2005. Como consecuencia, se estima que entre enero y agosto del 2006 se producirá una disminución global próxima al 9% en la producción de huevos con respecto al mismo periodo del año 2005. Por su parte, esta reducción fue incluso más marcada en el segundo semestre del año 2005 con respecto al mismo periodo del año 2004, con una reducción absoluta superior a los 62 millones de docenas de huevos (11,3%).

Evolución de la producción de huevos (miles de docenas) en España (2003-2006)

Año	Primer semestre	Segundo semestre	Total
2003	512.196	528.787	1.040.983
2004	536.395	554.082	1.090.477
2005	535.391	491.489	1.026.880
2006	487.660		

Fuente: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.

En lo que respecta a la producción de carne de pollo, el total de sacrificios, tanto en número de animales como en toneladas producidas, descendió durante la primera mitad del año 2006 con respecto a lo acontecido en el mismo periodo del año 2005. Así, en las cifras de sacrificios, expresadas tanto como animales sacrificados como en pesos de canal producidos, correspondientes a los 4 primeros meses del año 2005 se observa un descenso del 3,5% con respecto al mismo periodo del año anterior aunque es importante destacar que el descenso más acusado se produjo entre los meses de enero y febrero recuperándose durante los meses de marzo y abril. El análisis de lo acaecido durante el año 2005, sin embargo, no revela ninguna modificación relevante.

Evolución del sacrificio de broilers (x 1.000) en España (2003-2006)

Año	Primer semestre	Segundo semestre	Total
2003	273.224	297.076	570.300
2004	279.413	283.879	563.292
2005	276.168	284.033	560.201
2006	171.441*		

* Durante los 4 primeros meses del año.

Fuente: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.

Evolución de los pesos canal (Tm) obtenidos en el sacrificio de broilers en España (2003-2006)

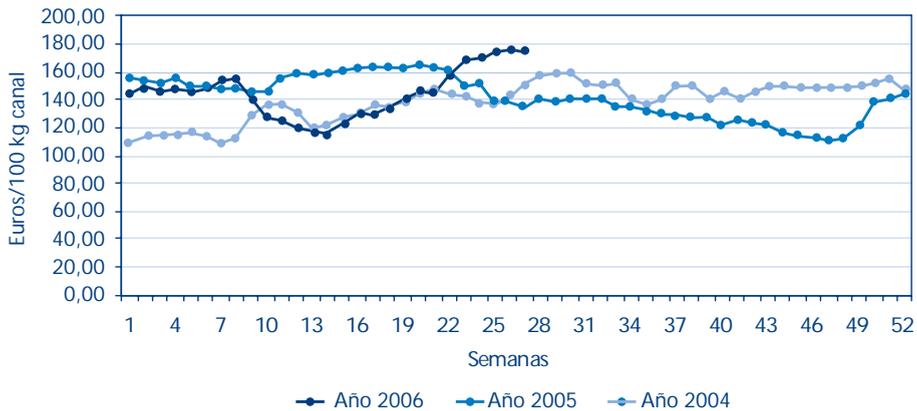
Año	Primer semestre	Segundo semestre	Total
2003	510.929	555.533	1.066.462
2004	522.502	530.854	1.053.356
2005	516.434	531.141	1.047.575
2006	320.595*		

* Durante los 4 primeros meses del año.

Fuente: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.

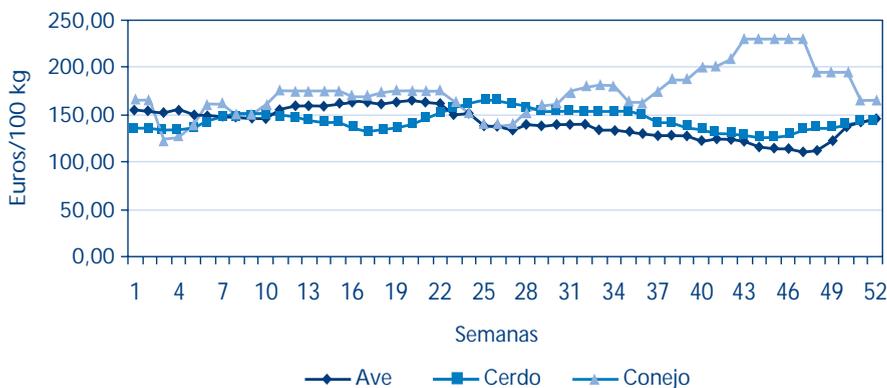
En las siguientes gráficas se muestra un seguimiento semanal de los precios de la carne de ave, de porcino y de conejo en nuestro país a lo largo de los tres últimos años.

Evolución del precio de carne de ave en España



Fuente: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.

Evolución del precio de carne de ave, cerdo y conejo en España



Fuente: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.

A consecuencia de todo lo anteriormente expuesto, a finales del mes de marzo del año 2006, la Comisión europea comenzó a trabajar en la elaboración de una propuesta para permitir el establecimiento de ayudas al sector avícola. Con fecha 25 de abril, los ministros de agricultura de la UE aprobaron un paquete de medidas de soporte para el sector con el fin de mitigar el impacto negativo producido por la gripe aviar y que fueron publicadas en el Diario Oficial de la Comisión europea con fecha 3 de julio de 2006 (Regulación 1010/2006). De forma resumida, la propuesta se centra en la aplicación de una serie de actuaciones, que serán cofinanciadas al 50% con cargo a los presupuestos de la UE, destinadas a reducir, temporalmente, la producción en los distintos estados miembros. Las medidas propuestas incluyen:

- Destrucción de huevos para incubar.
- Transformación de huevos para incubar.
- Destrucción de pollitos (de gallina, pato, ganso, pavo y pintada).
- Sacrificio anticipado de aves reproductoras.
- Ampliación, por encima de las tres semanas, de los periodos temporales sin producción.
- Disminución voluntaria de la producción reduciendo el número de pollitos que se incorporan al ciclo productivo.
- Sacrificio anticipado de gallinas ponedoras.

No serán cofinanciadas medidas que actúen en las fases finales del ciclo productivo como el almacenamiento o la destrucción de existencias de carne de ave. Además, la propuesta de la Comisión fija un nivel máximo de compensaciones por unidad destruida, el número máximo de unidades por Estado miembro y la duración de la medida. Se calcula que el coste de las medidas propuestas que deberá ser asumido por el presupuesto de la UE oscilará entre los 50 y los 65 millones de euros y hasta un máximo de 75 millones. El principal beneficiario de las ayudas será Francia, que podrá recibir hasta un máximo de 27,9 millones de euros seguido de Italia (19,6 millones) y de Grecia (11,1 millones). En el extremo opuesto, Reino Unido, Luxemburgo, Suecia, Estonia, Lituania, Letonia y Malta no recibirán financiación económica. La producción avícola en España podrá ser financiada por la aplicación de las medidas anteriormente mencionadas hasta un máximo de 4,7 millones de euros.

6.2.3 Producción avícola y potencial efecto económico de la influenza aviar en la comunidad autónoma de Castilla y León

No existen datos disponibles respecto al impacto económico y social de la gripe aviar en la Comunidad Autónoma de Castilla y León. Sin embargo, los efectos que la actual crisis ha podido provocar así como los que serían esperables ante una epidemia de influenza aviar altamente patógena en esta región serían los mismos que hemos analizado para España así como para el resto de los países del entorno de la UE.

Con el fin de proporcionar una idea relativa a la importancia del sector avícola en Castilla y León, en las siguientes tablas hemos recogido información relativa a los censos y producciones de aves ponedoras y de carne en las diferentes Comunidades Autónomas de España así como en las diferentes provincias de la Comunidad de Castilla y León obtenidos tanto del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación como de la Consejería de Agricultura y Ganadería de la Junta de Castilla y León.

En lo que respecta a la producción de huevos, Castilla y León ocupa el segundo lugar en importancia entre las diferentes Comunidades Autónomas, con un 15,3 y 15,5% del total del censo de ponedoras y de la producción de huevos, respectivamente, siendo tan solo superada por Castilla-La Mancha.

La evolución temporal del sector en Castilla y León muestra un notable incremento del censo en el año 2004, más del 25% de aumento en el número de ponedoras con respecto al año 2003, que fue seguido de un descenso del 10% en el año 2005. El aumento del censo del 2004 fue debido a la falta de huevos en el mercado y al consiguiente aumento del precio de los mismos debido al sacrificio masivo de ponedoras en Holanda que fue necesario realizar para erradicar la epidemia de influenza aviar de alta patogenicidad declarada en ese país.

En la Comunidad existen un total de 106 explotaciones de gallinas ponedoras repartidas por 69 municipios y con tamaños muy dispares que van desde las cien y hasta el millón de gallinas ponedoras. La producción de huevos se concentra de forma muy particular en dos provincias, Valladolid, donde se localiza el 64,3% del total del censo así como el 46,2% del total de explotaciones, y Burgos, donde se encuentra el 19,1% del total del censo y el 16% de las granjas.

Distribución del censo de gallinas ponedoras y producción de huevos en las diferentes Comunidades Autónomas de España (2003)

	Gallinas ponedoras		Producción de huevos	
	Nº (x 1.000)	% (total nacional)	Docenas (x 1.000)	% (total nacional)
Galicia	3.391	7,0	60.579	5,9
Asturias	535	1,1	9.042	0,9
Cantabria	399	0,8	7.478	0,7
País Vasco	1.381	2,8	30.610	3,0
Navarra	1.412	2,9	34.254	3,3
La Rioja	187	0,4	4.295	0,4
Aragón	2.730	5,6	54.194	5,2
Cataluña	6.335	13,1	139.873	13,5
Baleares	845	1,7	17.554	1,7
Castilla y León	7.390	15,3	159.740	15,5
Madrid	1.940	4,0	42.363	4,1
Castilla-La Mancha	9.377	19,4	204.695	19,8
C. Valenciana	3.607	7,4	77.664	7,5
Murcia	400	0,8	8.188	0,8
Extremadura	1.415	2,9	27.681	2,7
Andalucía	5.515	11,4	118.134	11,4
Canarias	1.569	3,2	36.337	3,5

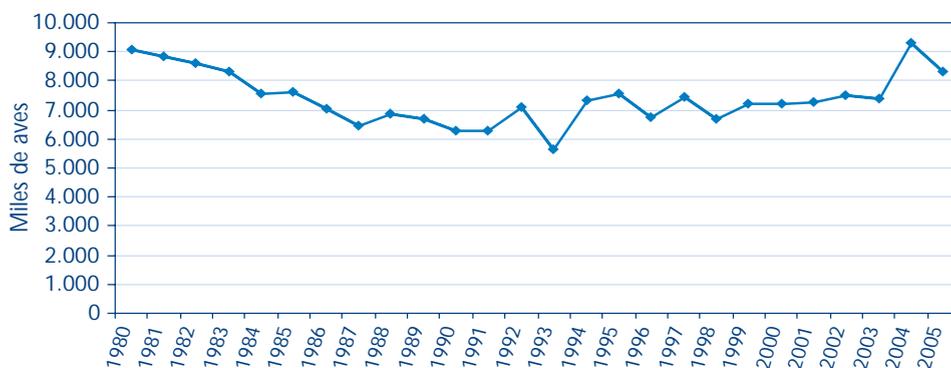
Fuente: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.

Distribución del censo de gallinas ponedoras y producción de huevos en las diferentes provincias de la Comunidad Autónoma de Castilla y León (2005)

	Gallinas ponedoras		Producción de huevos	
	Nº (x 1.000)	%	Docenas (x 1.000)	%
Ávila	175,0	2,1	3.687	2,0
Burgos	1.725,0	20,7	38.613	21,6
León	267,5	3,2	4.773	2,6
Palencia	447,1	5,4	9.971	5,5
Salamanca	38,0	0,5	834	0,5
Segovia	692,4	8,3	14.200	7,8
Soria	42,5	0,5	918	0,5
Valladolid	4.880,6	58,6	107.493	59,2
Zamora	60,0	0,7	1.150	0,6
Total	8.328,1		181.639	

Fuente: Consejería de Agricultura y Ganadería. Junta de Castilla y León.

Evolución del censo de gallinas ponedoras en Castilla y León (1980-2005)



Fuente: Consejería de Agricultura y Ganadería. Junta de Castilla y León.

En lo que respecta a la producción de carne de ave, Castilla y León tiene una menor representación en el total nacional, ocupando la quinta posición tras Cataluña, Andalucía, Comunidad Valenciana y Galicia. El consumo anual de carne de pollo en España supera el millón de Tm con un consumo per cápita de 24,3 kg anuales.

En España existen unas 5.500 explotaciones productoras de carne de pollo que proporcionan empleo, de forma directa, a unas 100.000 personas. En Castilla y León se localizan 371 explotaciones productoras de carne de pollo que suponen el 6,7% del total de las existentes en España.

La producción media mensual de éstas 371 explotaciones fue de superior a los 4 millones de pollos en el año 2005 con un valor económico superior a los 7 millones de euros.

Los datos relativos a la producción de carne de ave o el censo de broilers en las diferentes comunidades así como en las provincias de Castilla y León se muestran en las siguientes tablas.

Distribución de la producción de carne de ave en las diferentes Comunidades Autónomas de España (2003)

	Tm	% total nacional
Galicia	157.676,5	12,40
Asturias	833,6	0,06
Cantabria		
País Vasco	21.740,9	1,70
Navarra	47.114,1	3,70
La Rioja	4.336,8	0,30
Aragón	9.212,9	0,70
Cataluña	353.706,1	27,70
Baleares	8.008,0	0,60
Castilla y León	90.838,4	7,10
Madrid	52.475,6	4,10
Castilla-La Mancha	34.708,9	2,70
C. Valenciana	200.244,4	15,70
Murcia	57.856,0	4,50
Extremadura	15.730,4	1,20
Andalucía	212.678,2	16,70
Canarias	9.520,5	0,70

Fuente: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.

Distribución del censo de broilers en las diferentes provincias de la Comunidad Autónoma de Castilla y León (2005)

	Animales		Explotaciones	
	Nº (x 1.000)	%	Nº	%
Ávila	1.172,1	7,6	37	10
Burgos	2.763,5	17,9	31	8,3
León	2.849,9	18,5	86	23,2
Palencia	68	0,4	1	0,3
Salamanca	128,2	0,8	5	1,3
Segovia	4.357,7	28,3	109	29,4
Soria	553,3	3,5	7	1,9
Valladolid	2.722,7	17,7	56	15,1
Zamora	783,1	5,1	39	10,5
Total	15.398,5		371	

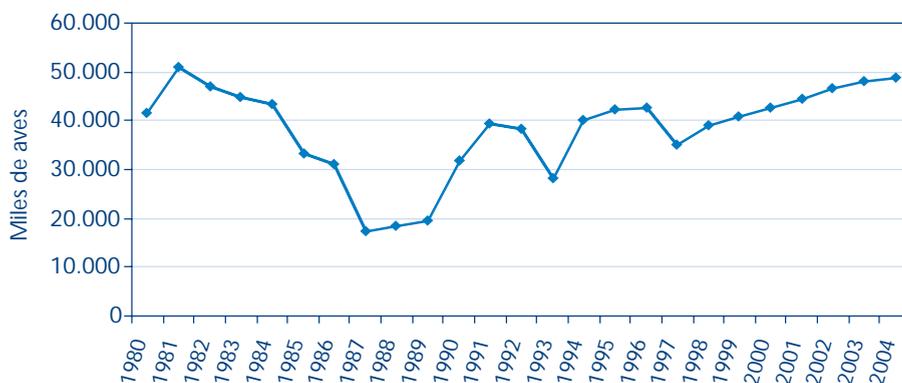
Fuente: Consejería de Agricultura y Ganadería. Junta de Castilla y León.

Distribución de los sacrificios de aves y producción de carne de ave en las diferentes provincias de la Comunidad Autónoma de Castilla y León (2004)

	Aves sacrificadas		Producción de carne	
	Nº (x 1.000)	%	Tm	%
Ávila	6.840	14,0	11.587	12,7
Burgos	6.937	14,2	12.193	13,3
León	10.711	22,0	21.957	24,0
Palencia	36	<0,1	159	0,2
Salamanca	0	0,0	0	0,0
Segovia	6.832	14,0	12.311	13,5
Soria	28	<0,1	129	0,1
Valladolid	14.839	30,4	28.918	31,7
Zamora	2.524	5,2	4.042	4,4
Total	48.746		91.296	

Fuente: Consejería de Agricultura y Ganadería. Junta de Castilla y León.

Evolución temporal del sacrificio de aves en Castilla y León (1980-2004)



Fuente: Consejería de Agricultura y Ganadería. Junta de Castilla y León.

Los datos muestran una distribución más equilibrada de la producción de carne de ave en las diferentes provincias de Castilla y León. Segovia alberga el mayor porcentaje del censo y explotaciones pero otras tres provincias, Valladolid, León y Burgos, presentan igualmente valores elevados, cercanos al 20% del total del censo de la Comunidad. Tomando los datos de animales sacrificados o toneladas de carne de ave producidas, nuevamente, al igual que ocurría con la producción de huevos, Valladolid es la provincia con mayor aportación, más del 30%, seguida de León con un 22% y por Ávila, Burgos y Segovia con valores próximos al 15%. La evolución temporal del sacrificio de aves en Castilla y León muestra una clara tendencia ascendente desde el año 1998 con incrementos en la producción con respecto a la del año inmediatamente anterior del 3,9% en el año 2001, del 4,8% en el 2002, del 3,1% en el 2003 y un crecimiento más limitado, del 1,2%, en el 2004.

Finalmente, el censo de explotaciones de gallinas reproductoras incluye un total de 32 explotaciones, repartidas por 25 municipios y 6 provincias de Castilla y León que albergan un censo total de 375.739 gallinas reproductoras. Los datos del año 2006, indican que estas explotaciones producen una media mensual de 2.899.793 pollitos con un valor económico superior al millón de euros.

Distribución del censo de gallinas reproductoras en las diferentes provincias de la Comunidad Autónoma de Castilla y León (2005)

	Animales		Explotaciones	
	Nº	%	Nº	%
Ávila	0		0	
Burgos	95.324	25,4	5	15,6
León	0		0	
Palencia	7.350	1,9	1	3,1
Salamanca	45.000	12,0	6	18,7
Segovia	59.500	15,8	4	12,5
Soria	600	0,2	1	3,1
Valladolid	167.965	44,7	15	46,9
Zamora	0		0	
Total	375.739		32	

Fuente: Consejería de Agricultura y Ganadería. Junta de Castilla y León.

Además, en la comunidad existen 4 explotaciones de codornices con un censo de 11.000 animales, 8 de faisanes con 36.384 animales, 2 de patos con 21.948 animales, 22 de perdices con 3.780.785 animales y 19 de avestruces con 437 individuos. Igualmente, existen en Castilla y León dos centros de aves rapaces, localizados en Burgos y Tudela de Duero en Valladolid.

Dentro del capítulo correspondiente a otros sectores que de forma indirecta se han visto o pueden llegar a verse afectados por la gripe aviar podemos destacar que en la Comunidad de Castilla y León existen 13 mataderos de aves así como un número no desdeñable de granjas cinegéticas, más de 80, de faisán, codorniz y perdiz.

En conjunto, la distribución sectorial de la producción y la economía en la CA de Castilla y León muestra una importante participación del sector agrícola y ganadero, que tiene un mayor peso en esta CA (7,2%) en comparación con lo que ocurre en el resto del país (4%).

El 11% del PIB de la región descansa sobre el sector primario que proporciona ocupación a cerca del 15% de la población activa. La agricultura y ganadería es el sector en que Castilla y León mantiene una importancia relativa mayor siendo responsable del 10,4% de la producción nacional de este sector.

Por otra parte, en una CA muy extensa, poco industrializada y con unos recursos no muy abundantes, el sector agroganadero contribuye al mantenimiento de la población en un medio, el medio rural, que está perdiendo constantemente habitantes y,

en consecuencia, tiene una importancia social mucho mayor que en otras CA más industrializadas

No es posible predecir cuál podría ser el impacto de la gripe aviar en caso de que la infección alcanzara las aves domésticas en la Comunidad Autónoma de Castilla y León.

Un factor favorable es la extensión de la CA, que permitiría quizá focalizar la enfermedad y erradicarla sin que las pérdidas fueran excesivas. El factor desfavorable es que buena parte de la producción está concentrada en zonas donde el impacto de un foco sería mucho más grave.

Por tanto, en dependencia de la extensión y de la localización geográfica de un brote, los efectos podrían ser desde mínimos a devastadores para el sector de la producción avícola porque en función del censo explotaciones avícolas de cada provincia y más aún de su distribución y concentración en municipios o áreas particulares, se verían afectadas un número enormemente variable de explotaciones.

Dentro de la CA de Castilla y León, Valladolid es la provincia en la que los efectos de un brote de influenza por virus H5N1 serían más notables porque concentra más del 30% del total del censo de aves en la región, con un 45% de las reproductoras, el 57% de las ponedoras y el 18% de los broilers

Tomando las cifras descritas para los brotes de gripe aviar por virus H5N1 que se han producido en algunos países del sudeste asiático, cabe suponer que una epidemia que pudiera ser calificada como grave, como la sufrida por países como Vietnam o Tailandia, y que condujera, como en estos países, a la muerte o sacrificio de valores próximos al 15% del censo, daría lugar en Castilla y León a la desaparición de más de 3,5 millones de aves. Una epidemia semejante pero solamente localizada en la provincia de Valladolid podría dar lugar a la muerte o sacrificio de más de 1 millón de aves.

Tomando como modelo el impacto causado en el año 2003 por el brote de virus influenza N7H7 en Holanda, un país con una organización y desarrollo del sistema de sanidad animal y vigilancia epidemiológica veterinaria mucho más próximo al de España, y donde se llegó a sacrificar el 28% del censo de aves domésticas, una situación semejante daría lugar, en la Comunidad de Castilla y León al sacrificio de más de 6,5 millones de aves.

Es imposible por otra parte calcular el impacto que el brote pudiera tener en el consumo de productos avícolas en la propia CA de Castilla y León y en el resto de España. Nuestro país necesita exportar para mantener sus precios y ya tuvo una disminución notable en el consumo como consecuencia de los brotes en otros países. Las consecuencias de un brote en el consumo podrían ser devastadoras.

Por otro lado, un brote de una enfermedad de este tipo causa enormes pérdidas indirectas en todos los sectores proveedores de la industria avícola y transformadores y comercializadores de sus productos. Se ven afectadas las fábricas de pienso, el transporte, la industria veterinaria, mataderos, salas de despiece, la distribución y otros muchos sectores que tienen unas pérdidas muy difíciles de cuantificar pero indudablemente muy elevadas.

Bibliografía

- BLOOM, E., DE WIL, V., CARANJAL-SAN JOSÉ, M.J. (2005): *Potential economic impact of an avian flu pandemic on Asia*. Asian Development Bank, Mandaluyong, Metro Manila, Filipinas.
- COOPER, S. (2005): "Pandemics, panic and the global economy". En "An investor's guide to avian flu". *PR Newswire*, BMO Financial group, p. 27-37.
- DELOUIGNY, T., EDAN, M., NGUYEN, D.H., PHAM, T.K., GAUITER, P. (2004): *Evolution and impact of avian influenza epidemic and description of the avian production in Vietnam*. Final report for FAO's TCP/RAS/3010
- DOLBERG, F., GUERNEBLEICH, E., MCLEOD, A. (2005): *Emergency regional support for post-avian influenza rehabilitation*. Summary of project results and outcomes. FAO.
- FAO (2005): *Social and economic impacts of avian influenza control*. Proc. of workshop. Bangkok, 8-9 de diciembre de 2004. FAO, Roma.
- HAK, E., MEIJBOOM, M.J., BUSKENS, E. (2006): *Modelling the health-economic impact of the next influenza pandemic in The Netherlands*. Vaccine, (en prensa).
- MCLEOD, A., MORGAN, N., PRAKASH, A., HINRICHS, J.: *Economic and social impact of avian influenza*. FAO emergency Centre for Transboundary Animal Diseases Operations (ECTAD).
- MELTZER, M.I., COX, N.J., FUKUDA, K. (1999): "Modeling the economic impact of pandemic influenza in the United States: implications for setting priorities for intervention". *Background paper*; 1999. En: http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol5no5/melt_back.htm.
- MELTZER, M.I., COX, N.J., FUKUDA, K. (2005): "The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention". *Emerg. Infect. Dis.*, 5: 659-71. En: <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol5no5/meltzer.htm>

- MELTZER, M.I., SHOEMAKE, H., KOWNASKI, M. (2000): *FluAid 2.0 a manual to aid state and local level public health officials plan, prepare, and practice for the next influenza pandemic*. Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services.
- OMS (2003): *Severe acute respiratory syndrome (SARS): status of the outbreak and lessons for the immediate future*. Communicable Disease Surveillance and Response. OMS, Geneva.
- (2005): *A global strategy for the progressive control of highly pathogenic avian influenza (HPAI)*. Food and Agriculture Organization (FAO, Roma) –Oficina Internacional de Epizootias (OIE, Paris)– Organización Mundial de la Salud (OMS, Ginebra).
- (2005): *Spread of avian flu could affect next year's economic outlook. The World Bank East Asia and Pacific Region*. <http://www.worldbank.org/eapupdate>
- OSTERHOLM, M.T. (2005): "Preparing for the next pandemic", *New England Journal of Medicine*, 352: 1.839-42.
- OTTER, M.J., NUGENT, R., MCLEOD, A. (2004): *Transboundary animal diseases: assessment of socio-economic impacts and institutional responses*. FAO, Livestock Information and Policy Branch, AGAL, p. 1-46.
- RUSHTON, J., VISCARRA, R., GUERNE BLEICH, E., MCLEOD, A. "Impact of avian influenza outbreaks in the poultry sectors of five South East Asian countries (Cambodia, Indonesia, Lao PDR, Thailand, Viet Nam): Outbreak costs, responses and potential long-term control," FAO, TCP/RAS/3010.
- SANDMAN, P.M., LANARD, J. (2005): "La gripe aviar: cómo comunicar", *Perspectivas de salud*, 10 (2): 1-9.
- SMITH, N.M., BRESEE, J.S., SHAY, D.K. *et al.* (2006): *Prevention and control of influenza*. CDC Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). En: <http://www.cdc.gov/MMWR/preview/mmwrhtml/rr5510a1.htm>
- VERBIEST, J.P., CASTILLO, C.N. (2004): "Avian flu: An economic assessment for selected developing countries in Asia". *ERD Policy brief series*, nº 24. ADB, Manila, Philipines.
- ZHANG, X., MELTZER, M.I., WORTLEY, P. (2005): *FluSurge2.0: a manual to assist state and local public health officials and hospital administrators in estimating the impact of an influenza pandemic on hospital surge capacity (Beta test version)*. Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services.

Páginas Web

http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/dyna/influenza/index.dfm

http://ec.europa.eu/public_opinion/index_en.html

<http://web.worldbank.org/eapupdate>

<http://www.defra.gov.uk/animalh/diseases/notifiable/disease/ai/rural/index.htm>

<http://www2a.cdc.gov/od/fluid/default.htm>

Anexo

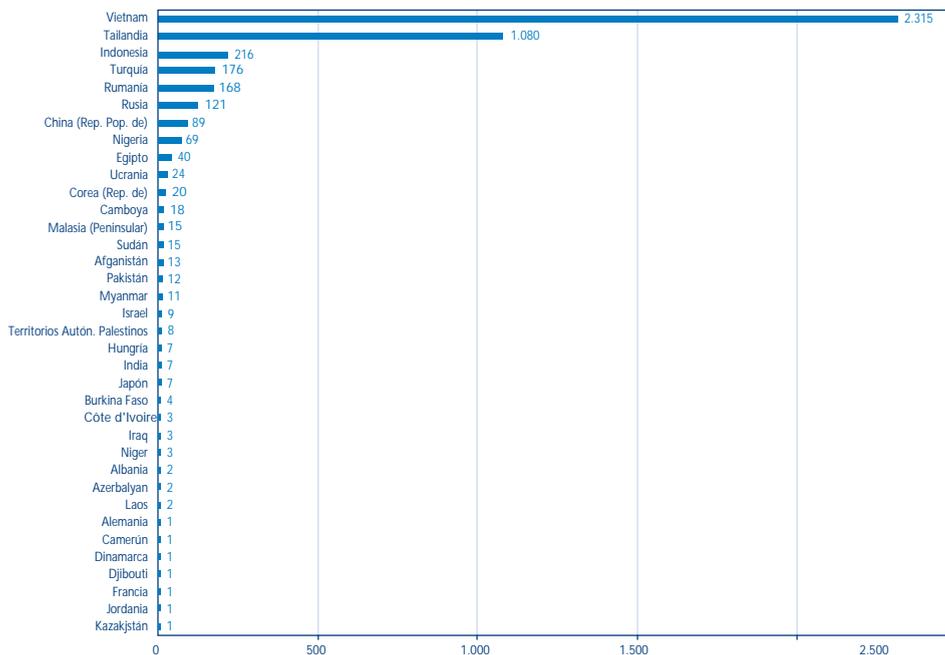
Últimos focos de influenza aviar altamente patógena

A partir de septiembre de 2006, se han declarado los focos siguientes:

Fecha	País	Localidad (Territorio)	Tipo de aves
14-IX-2006	Indonesia	Palu (Sulawesi Central)	Aves de corral
15-IX-2006	Vietnam	Than tri (Hanoi)	Patos de engorde en un mercado
4-X-2006	China	Yinchuan (Ninxia Hui)	Explotación industrial
	China	Baotou (Mongolia Interior)	Aves de corral
22-XI-2006	República de Corea	Iksan (Jeollabuk-do)	Gallinas reproductora

Focos de influenza aviar (subtipo H5N1) en las aves de corral.

De finales de 2003 al 07 diciembre de 2006



Virus Influenza Aviar de baja patogenicidad aislados en España durante el Plan de Vigilancia de Influenza Aviar en aves silvestres, 2006 (hasta 11 de diciembre)

Fecha	Subtipo detectado*	Número de aislamiento víricos	Nombre Común	Nombre Científico
24/02/2006	H1N1	1	Pato	<i>Anas sp.</i>
02/03/2006	H10N7	1	Ánade Real	<i>Anas platyrhynchos</i>
24/03/2006	H10N7	1	Pato cuchara	<i>Anas clypeata</i>
21/04/2006	H10N4	1	Espátula común	<i>Platalea leucorodia</i>
21/04/2006	H2N7	1	Espátula común	<i>Platalea leucorodia</i>
21/04/2006	H6N6	1	Otros	
24/05/2006	H10N7	1	Flamenco	<i>Phoenicopterus ruber</i>
29/05/2006	H10N4	1	Ánade real	<i>Anas Platyrhynchos</i>
26/06/2006	H4N6	1	Otros	
05/07/2006	H1N1	1	Otros	
05/07/2006	H1N1	1	Tarro Canelo	<i>Tadoma tadoma</i>
12/07/2006	H4N6	1	Cigüeña	<i>Himantopus himantopus</i>
23/08/2006	H3N8	1	Pato	<i>Anas sp.</i>
05/10/2006	H3N1	3	Ánade real	<i>Anas Platyrhynchos</i>
05/10/2006	H3N2	2	Ánade real	<i>Anas Platyrhynchos</i>
23/10/2006	H3N2	1	Pato	<i>Anas sp.</i>
Total virus aislados		19		

* Los virus influenza A que afectan a las aves son virus ampliamente distribuidos que generalmente no ocasionan enfermedad. Dentro de estos, sólo los virus H5 o H7 son de notificación oficial.

Plan de vigilancia influenza aviar 2006 (muestras analizadas en el Laboratorio Central de Veterinaria (MAPA) hasta el 11/12/2006)

	Tipo de ave				Total muestreado	Resultado Positivo
	Cautivo	Doméstico	Silvestre	Otras		H5N1 alta patogenicidad
Total	14.634	22.659	37.958	963	76.214	1*

* Balsas de Salburúa (Álava), 1 Somormujo Lavanco (*Podiceps cristatus*), 07/07/2006.

Número acumulado de casos humanos confirmados de influenza aviar A/(H5N1) comunicados a la Organización Mundial de la Salud a 29 de noviembre de 2006

País	2003		2004		2005		2006		Total	
	casos	muertes	casos	muertes	casos	muertes	casos	muertes	casos	muertes
Azerbaijan	0	0	0	0	0	0	8	5	8	5
Camboya	0	0	0	0	4	4	2	2	6	6
China	1	1	0	0	8	5	12	8	21	14
Djibouti	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Egipto	0	0	0	0	0	0	15	7	15	7
Indonesia	0	0	0	0	19	12	55	45	74	57
Iraq	0	0	0	0	0	0	3	2	3	2
Tailandia	0	0	17	12	5	2	3	3	25	17
Turquía	0	0	0	0	0	0	12	4	12	4
Vietnam	3	3	29	20	61	19	0	0	93	42
Total	4	4	46	32	97	42	111	76	258	154

