



## LECCIONES APRENDIDAS DE LA INFLUENZA AVIAR

MARCELA UHART<sup>1</sup>, WILLIAM KARESH<sup>2</sup> Y KRISTINE SMITH<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Global Health Program, Wildlife Conservation Society. Casilla de Correos 19, 9120 Puerto Madryn, Chubut, Argentina. muhart@wcs.org*

<sup>2</sup> *Global Health Program, Wildlife Conservation Society. 2300 Southern Boulevard, 10460 Bronx, Nueva York, EEUU.*

**RESUMEN.**— La gripe aviar, cuyo principal reservorio natural son las aves acuáticas silvestres, se hizo famosa en el año 2006 con la creciente amenaza de una pandemia de la mano de la cepa altamente patógena H5N1. Si bien el temido desastre aún no ha ocurrido, una sucesión de hechos y omisiones contribuyen a que el riesgo permanezca latente. El virus de influenza aviar es uno de los tantos patógenos que, dadas las condiciones propicias, pueden afectar la salud de los animales silvestres, la salud pública, la conservación de especies, la producción animal, la seguridad alimentaria y la salud de los ecosistemas. La gripe aviar es una enfermedad globalizada, que logró derribar las barreras entre especies y las fronteras geográficas, favorecida por la falta de acción. Es de esperar que de ella hayamos aprendido que prevenir es mejor que curar.

**PALABRAS CLAVE:** *aves silvestres, conservación, influenza aviar, pandemia, patógenos, prevención.*

**ABSTRACT.** LESSONS LEARNED FROM AVIAN FLU.— Avian flu, mainly natural to wild waterfowl, became famous in 2006 with the growing threat of a pandemic driven by the highly pathogenic strain H5N1. Even though the feared pandemic has not yet occurred, a succession of events and neglects contribute to an ongoing stage of risk. Avian influenza viruses are one of many pathogens which under appropriate conditions can affect the health of wildlife, humans, and domestic animals, as well as conservation, agriculture, food security, and the overall health of ecosystems. Avian influenza is a global disease, which overcame species and geographical barriers, favoured by the lack of action. We would hope that avian influenza has taught us that an ounce of prevention is worth a ton of cure.

**KEY WORDS:** *avian flu, conservation, pandemic, pathogens, prevention, wild birds.*

Durante el año 2006 casi todas las personas del planeta oímos hablar de la gripe aviar y debimos reconocer nuestra frágil condición frente a la amenaza de una pandemia (epidemia de una enfermedad humana de alcance mundial) sin precedentes. Los gobiernos y los organismos internacionales desarrollaron e implementaron planes para prevenir la diseminación de la enfermedad e intentar su erradicación. La industria privada debió reforzar sus planes de contingencia y medidas de bioseguridad. Miles de científicos y periodistas se convirtieron en expertos en influenza pandémica de la noche a la mañana, y se asignaron partidas millonarias a la investigación

de esta mortal enfermedad. Las aves silvestres, otrora símbolo de paz en las pinturas de Picasso, de pronto se tornaron bichos endemoniados. Los gobiernos de países asiáticos y de Europa Oriental lanzaron campañas absurdas de matanza de aves silvestres para prevenir la diseminación del virus, a pesar de que más de 30 años de experiencia han mostrado que la única manera de controlar efectivamente la diseminación de esta enfermedad es mejorando las condiciones de higiene en las granjas y regulando el intercambio comercial avícola. En un momento en el cual millones de personas en el mundo se consideraban entusiastas observadores de aves, se les incul-

có el terror de que éstas podrían diseminar la mortal gripe alrededor del mundo. Irónicamente, para 2007 la prensa occidental ya había perdido el interés en la influenza aviar, aún cuando el número de países y personas (y su seguridad alimentaria) afectadas o en riesgo era mucho mayor que el año anterior. ¿Habremos aprendido algo de esta experiencia?

#### SOBRE LA INFLUENZA AVIAR

Los virus de influenza aviar son virus ARN y, por lo tanto, se replican sin mecanismos de "protección" contra la mutación. En consecuencia, son frecuentes las alteraciones en su estructura genética. Siguiendo la teoría darwiniana, los genotipos que sobreviven son seleccionados en base a su capacidad de infectar y reproducirse en nuevos hospederos. Son estrategias "r", que producen millones de descendientes de los cuales sobreviven solo unos pocos mejor dotados genéticamente<sup>1</sup>.

Una característica singular de los virus de influenza es que son segmentados y que los segmentos de su genoma son intercambiables. Esto les confiere una enorme plasticidad y adaptabilidad. Algunos de los segmentos de genes afectan la forma en que los virus se adhieren a las células que infectan. Son las hemaglutininas (H), de las cuales se conocen 16 tipos diferentes. Otros segmentos de genes les confieren la capacidad de replicar y abandonar la célula infectada para infectar nuevas células. Son las neuraminidasas (N), de las que se conocen 9 tipos distintos<sup>1</sup>. El virus de influenza aviar que ha puesto en jaque al mundo entero es el H5N1, denominado así por su hemaglutinina y su neuraminidasa. A lo largo de nuestras vidas estamos expuestos a una gran variedad de virus de influenza o gripe, con distintos segmentos genéticos (serotipos), para los que desarrollamos cierto grado de inmunidad. Desafortunadamente, dada la novedosa estructura genética del H5N1, no existen casi personas en el mundo con inmunidad adquirida por exposiciones previas.

Las 144 posibles combinaciones (16 de H y 9 de N) de virus de influenza aviar se denominan influenza tipo A, y pueden infectar aves y mamíferos, incluyendo a las personas. Los virus de influenza B y C infectan a las personas pero no se encuentran en las aves. Del mismo modo que un sinnúmero de virus y

bacterias conviven con nosotros sin causarnos problemas, los virus de influenza aviar han convivido en relativa armonía con las aves silvestres acuáticas durante miles de años<sup>2-4</sup>. Los ciclos mejor estudiados corresponden a aves acuáticas del Hemisferio Norte, en las cuales los virus se contagian durante la estación reproductiva, cuando se reúnen millones de individuos. Las aves infectadas descargan virus a través de sus heces, que infectan los cuerpos de agua en los que se congregan. Estos cuerpos de agua suelen congelarse luego de la reproducción, actuando como refrigeradores que preservan los virus hasta la primavera siguiente, cuando las temperaturas se elevan y las aves retornan<sup>5</sup>. En general, las aves que se infectan diseminan el virus durante un período acotado de tiempo. Pero cada año nacen millones de nuevas aves susceptibles que se infectan, perpetuando el ciclo del virus. Además, los distintos hospederos (aves o mamíferos) pueden infectarse con varios serotipos de virus al mismo tiempo. Y los virus de influenza hacen lo que suelen hacer normalmente, multiplicándose e intercambiando segmentos de genes sin control. Así, constantemente se forman nuevos serotipos de virus, que son diseminados al ambiente a partir del cual infectan a otros hospederos y donde se mantienen año tras año<sup>4,6,7</sup>.

Dado que esta relación entre aves acuáticas y virus de influenza aviar ha existido por siglos, las aves se han adaptado a ellos. De manera general, los agentes infecciosos necesitan de hospederos vivos para perpetuarse. Sin embargo, cuando se rompen las barreras naturales y la influenza aviar se transmite desde las aves silvestres a hospederos "anormales" como las aves de granja, el virus es capaz de causar enfermedad grave y muerte (dependiendo del serotipo)<sup>7</sup>. Estos serotipos malignos se denominan de alta patogenicidad y representan una desventaja evolutiva para los virus<sup>8</sup>. La estructura genética de estos virus altamente patógenos presenta dos sitios que le permiten reproducirse, uno de los cuales requiere de la acción de enzimas intestinales y el otro que le permite proliferar en cerebro, pulmón e hígado, causando infecciones masivas y rápidas<sup>4,8</sup>. Cuando la mutación de alta patogenicidad H5N1 asiática pasó desde las gallinas a las aves silvestres, causó una gran mortandad en China<sup>9,10</sup>. Este efecto no se había observado desde 1961, cuando otro virus

de influenza aviar (el H5N3) causó mortalidad de gaviotines en Sudáfrica<sup>11</sup>. Así, el virus asiático H5N1 altamente patógeno generó gran ansiedad entre los conservacionistas, quienes temieron una ola imparable de infección y mortalidad en aves silvestres, cosa que felizmente nunca ocurrió.

#### DISEMINACIÓN DE LA INFLUENZA AVIAR

La cría peridoméstica de aves de corral para alimento es una práctica ancestral que continúa siendo muy común en muchas partes del mundo. Con anterioridad a la actual globalización que facilita el traslado de personas y animales alrededor del mundo en pocas horas, este tipo de prácticas domiciliarias no representaban un riesgo para la salud global, principalmente porque las aves se encontraban confinadas o morían antes de poder contagiar. Aún así, la gripe aviar de 1918 (conocida como gripe española) fue causada por un virus originado en aves (el H1N1) que se adaptó a las personas y causó la epidemia mundial más devastadora de la historia, acusando el récord de más de 50 millones de víctimas fatales<sup>12</sup>. En el otro extremo se ubican las granjas avícolas altamente tecnificadas, que controlan rigurosamente el movimiento de personas, vehículos, equipamiento y aves en sus granjas, para evitar la introducción accidental de un patógeno oportunista. En estas operaciones industriales el personal cambia de vestimenta al ingresar y egresar de áreas con aves y los vehículos son desinfectados regularmente. De igual modo, no se permite el ingreso de aves o alimento que no provenga de un proveedor certificado como libre de patógenos.

La mayor parte de las producciones comerciales avícolas del mundo se ubican en algún punto intermedio entre los dos reseñados en el párrafo anterior. Son operaciones de gran escala pero con limitada capacidad de control de enfermedades. Solamente en Asia se crían más de 10000 millones de gallinas, patos y gansos en este tipo de prácticas. Y allí fue donde una cepa relativamente benigna de influenza aviar originada en aves silvestres mutó a la forma agresiva del H5N1, al pasar por aves domésticas<sup>10,13,14</sup>. En condiciones naturales una enfermedad de alta letalidad se extinguiría en poco tiempo al matar a todos sus hospederos, pero en los sistemas artificiales este obstáculo natural es fácilmente superado,

dado que continuamente se reponen animales susceptibles en los cuales los patógenos pueden reproducirse y mutar, manteniendo la cadena de infección<sup>7</sup>.

A principios de este siglo, decenas de millones de patos y gallinas domésticos infectados con el virus H5N1 se movían libremente entre granjas y mercados. El uso de vacunas malas o mal aplicadas suprimió en muchos casos los signos de la enfermedad sin eliminar la infección, por lo que millones de aves domésticas infectadas continuaron diseminando el virus al ser trasladadas y comercializadas<sup>14</sup>. Peor aún, como la producción asiática de patos se basa en gran parte en el pastoreo extensivo en arrozceras, estos humedales se contaminaron y, a partir de allí, el virus infectó a las aves silvestres<sup>15</sup>.

Además de los sistemas de producción que gatillaron el surgimiento de la forma altamente patógena del virus H5N1, los mercados tradicionales asiáticos colaboraron en su dispersión<sup>16</sup>. En muchas partes del mundo, y en particular en sitios sin refrigeración o electricidad, es común que los animales sean vendidos vivos en los mercados. Los vendedores regresan a diario a sus hogares con aves no vendidas, mientras que las aves infectadas vendidas son trasladadas a otros sitios para consumo o para ser incorporadas a una granja. Al mismo tiempo, las aves no infectadas contraen fácilmente el virus en los mercados y pueden diseminarlo durante días antes de mostrar signos de enfermedad<sup>17,18</sup>. En algunos de estos mercados donde se comercializan aves infectadas se venden también individuos de especies silvestres como mascotas (aves, reptiles y mamíferos), muchas veces traídas ilegalmente desde otros países o continentes. En los mercados, estos individuos provenientes de sitios distantes interactúan entre sí, con los animales domésticos y con las personas. De esta manera, el comercio de especies animales y sus productos, junto a los medios de transporte modernos, permiten que un virus restringido a un oscuro rincón del planeta aparezca de pronto en el otro extremo en cuestión de días<sup>19,20</sup>. Es fácil observar cómo este contacto "artificial" entre especies desafía los límites naturales y brinda numerosas oportunidades para que los patógenos infecten nuevas especies. Dado que los virus y las bacterias se reproducen por millones cada hora, cual-

quiera de ellos con la más mínima ventaja genética podría adaptarse a vivir en una nueva especie, como por ejemplo las personas<sup>19</sup>.

### PREVENIR ES MEJOR

La mayor lección aprendida de epidemias pasadas es que podrían o deberían haber sido evitadas. Esto es algo que se olvida rápidamente y que da lugar a la errónea sensación de que, en materia de salud, los gastos en prevención tienen poca justificación. Lo malo del dinero invertido en prevención en salud pública es que si los efectos son los deseados, nadie lo nota (lo que llega a los titulares de los diarios son las malas noticias). Y lo mismo ocurre en salud animal. En el caso de los animales silvestres el manejo sanitario es mucho más complejo, debido a la limitada accesibilidad a los animales. Por ello, la prevención en salud pública y animal es crítica para proteger la salud de la fauna silvestre. Aunque prevenir la transmisión del virus de influenza aviar H5N1 desde las aves domésticas a las poblaciones silvestres resulte complejo, sigue siendo mucho más factible que intentar remover al virus de las aves silvestres migratorias<sup>7</sup>. Dado que ha transcurrido casi un siglo desde la última pandemia, es natural que hayamos bajado la guardia en tiempos recientes. Pero aún no ha pasado el riesgo de una nueva pandemia<sup>21</sup>. Desde 2005 se han gastado miles de millones de dólares en el desarrollo y abastecimiento de drogas antivirales humanas para combatir la eventual pandemia, pero mucho menos se ha invertido para eliminar a la enfermedad en sus orígenes, en las granjas y mercados de aves domésticas vivas. Si se dispusiera de los mismos recursos de manera estratégica en estos puntos, el riesgo de infección disminuiría significativamente<sup>18</sup>.

No existe mucho que podamos hacer para enfrentar a las enfermedades globales si nos mantenemos aislados. Tanto la prevención como el control se basan en la comunicación y se fortalecen con la cooperación. Miles de investigadores se encuentran hoy estudiando la influenza aviar, pero a menos que sus descubrimientos sean rápidamente comunicados, sus alcances serán limitados. Lamentablemente, la cultura de "publicar o perecer" y la falta de elasticidad de las revistas científicas para aceptar artículos que incluyan información hecha pública (aunque inédita) se

contraponen con lo que el mundo necesita para combatir las enfermedades emergentes. Afortunadamente, muchos investigadores, gobiernos y administradores están invirtiendo en la creación de redes y bases de datos públicas, disponibles en tiempo real<sup>22</sup>. También se han dado grandes pasos en la vigilancia proactiva, monitoreando la salud de las personas y de los animales antes de que las enfermedades se conviertan en endémicas. Esto es esencial para prevenir brotes de gran escala e intervenciones costosas. La amenaza de la gripe aviar ha estimulado la creación de planes gubernamentales preventivos, el financiamiento de acciones de vigilancia y nuevas metodologías diagnósticas en todo el mundo<sup>23-25</sup>. La Red Mundial para la Vigilancia de Influenza Aviar en Aves Silvestres (GAINS, siglas de Global Avian Influenza Network for Surveillance in Wild Birds) realiza acciones de vigilancia y brinda mecanismos para administrar y compartir información de libre acceso, y ha demostrado que decenas de organizaciones y cientos de investigadores de distintas disciplinas pueden trabajar de manera conjunta a escala global para contribuir a solucionar un problema común. La necesidad de mejorar y mantener este tipo de acciones aun cuando el interés público decaiga sería otra elemental enseñanza que nos deja la influenza aviar.

De todos modos, la principal lección aprendida continúa siendo que lo más importante al lidiar con enfermedades infecciosas de gran impacto potencial es hacerlo tempranamente, antes de que alcancen proporciones epidémicas. Haber invertido en el control y la prevención del virus H5N1 en sus inicios en Asia habría evitado que el mundo enfrentara el temor a una pandemia, salvado vidas humanas y sus medios de subsistencia, y prevenido la matanza de cientos de millones de aves de corral y la muerte innecesaria de decenas de miles de aves silvestres<sup>26-28</sup>. Aún hoy, si los esfuerzos se centraran en el control y la erradicación de esta enfermedad en las aves de granja, se podría proteger a las personas y las aves silvestres, prevenir su expansión y mejorar la calidad de vida de millones de personas que dependen de la proteína y los ingresos provenientes de sus gallinas y patos.

Finalmente, la influenza aviar nos ha enseñado que el movimiento de animales domésticos y silvestres sin el control adecuado

representa una seria amenaza para la salud mundial. La falta de reglamentaciones y la laxitud de su implementación, así como la inadecuada inspección y análisis de cargamentos pueden contribuir a la emergencia de nuevas enfermedades y su rápida diseminación global. Hemos alterado de manera irreversible las barreras protectoras entre especies y la separación geográfica que la naturaleza proveyó gratuitamente durante milenios, para beneficio de la humanidad.

Hoy es la gripe aviar, ayer fueron el virus HIV (SIDA) y el SARS (neumonía atípica). Los próximos, ¿nos encontrarán preparados?..

#### BIBLIOGRAFÍA CITADA

- 1 WEBSTER RG, BEAN WJ, GORMAN OT, CHAMBERS TM Y KAWAOKA Y (1992) Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiology Reviews* 56:152–179
- 2 CLARK L Y HALL J (2006) Avian influenza in wild birds: status as reservoirs, and risks to humans and agriculture. *Ornithological Monographs* 60:3–29
- 3 OLSEN B, MUNSTER VJ, WALLENSTEN A, WALDENSTROM J, OSTERHAUS AD Y FOUCHIER RA (2006) Global patterns of influenza A virus in wild birds. *Science* 312:384–388
- 4 WEBSTER RG, KRAUSS S, HULSE-POST D Y STURM-RAMÍREZ K (2007) Evolution of influenza viruses in wild birds. *Journal of Wildlife Diseases* 43(Suppl.):S1–S6
- 5 BROWN JD, SWAYNE DE, COOPER RJ, BURNS RE Y STALLKNECHT DE (2007) Persistence of H5 and H7 avian influenza viruses in water. *Avian Diseases* 51:285–289
- 6 FOUCHIER RAM, MUNSTER VJ, KEAWCHAROEN J, OSTERHAUS ADME Y KUIKEN T (2007) Virology of avian influenza in relation to wild birds. *Journal of Wildlife Diseases* 43(Suppl): S7–14S
- 7 BELDOMENICO PM Y UHART MM (2008) The ecoepidemiology of avian influenza viruses. *FAVE* 7:23–40
- 8 SWAYNE DE Y PANTIN-JACKWOOD M (2006) Pathogenicity of avian influenza viruses in poultry. *Developments in Biologicals* 124:61–67
- 9 LIU J, XIAO H, LEI F, ZHU Q, QIN K, ZHANG XW, ZHANG XL, ZHAO D, WANG G, FENG Y, MA J, LIU W, WANG J Y GAO GF (2005) Highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in migratory birds. *Science* 309:1206
- 10 WEBSTER RG, PEIRIS M, CHEN H Y GUAN Y (2006) H5N1 outbreaks and enzootic influenza. *Emerging Infectious Diseases* 12:3–8
- 11 BECKER WB (1966) The isolation and classification of tern virus: influenza A-Tern South Africa—1961. *Journal of Hygiene* 64:309–320
- 12 TAUBENBERGER JK Y MORENS DM (2006) 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerging Infectious Diseases* 12:15–22
- 13 CHAN PK (2002) Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clinical Infectious Diseases* 34(Suppl):S58–S64
- 14 CHEN H, DENG G, LI Z, TIAN G, LI Y, JIAO P, ZHANG L, LIU Z, WEBSTER RG Y YU K (2004) The evolution of H5N1 influenza viruses in ducks in southern China. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101:10452–10457
- 15 GILBERT M, CHAITAWEEUSUB P, PARAKAMAWONGSA T, PREMASHITHIRA S, TIENSIN T, KALPRAVIDH W, WAGNER H Y SLINGENBERGH J (2006) Free-grazing ducks and highly pathogenic avian influenza, Thailand. *Emerging Infectious Diseases* 12:227–234
- 16 HOI YK, SEO SH, KIM JA, WEBBY RJ Y WEBSTER RG (2005) Avian influenza viruses in Korean live poultry markets and their pathogenic potential. *Virology* 332:529–537
- 17 WANG M, DI B, ZHOU D, ZHENG B, JING H, LIN Y, LIU Y, WU X, QIN P, WANG L, JIAN L, LI X, XU J, LU E, LI T Y XU J (2006) Food markets with live birds as source of avian influenza. *Emerging Infectious Diseases* 12:1773–1775
- 18 KARESH WB, COOK RA, GILBERT M Y NEWCOMB J (2007) Implication of wildlife trade on the movement of avian influenza and other infectious diseases. *Journal of Wildlife Diseases* 43(Suppl.):S55–S59
- 19 KARESH WB, COOK RA, BENNETT EL Y NEWCOMB J (2005) Wildlife trade and global disease emergence. *Emerging Infectious Diseases* 11:1000–1002
- 20 VAN BORM S, THOMAS I, HANQUET G, LAMBRECHT B, BOSCHMANS M, DUPONT G, DECAESTECKER M, SNACKEN R Y VAN DEN BERG T (2005) Highly pathogenic H5N1 influenza virus in smuggled Thai eagles, Belgium. *Emerging Infectious Diseases* 11:702–705
- 21 WHO (2009) *Current phase of alert in the WHO global influenza preparedness plan*. World Health Organization, Ginebra (URL: [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/phase/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/phase/en/index.html))
- 22 MARTIN V, VON DOBSCHUETZ S, LEMENACH A, RASS N, SCHOUSTRA W Y DESIMONE L (2007) Early warning, database, and information systems for avian influenza surveillance. *Journal of Wildlife Diseases* 43(Suppl):S71–76S
- 23 GUBERTI V Y NEWMAN SH (2007) Guidelines on wild bird surveillance for highly pathogenic avian influenza H5N1 virus. *Journal of Wildlife Diseases* 43(Suppl):S29–34S
- 24 FAO (2007) *Protect poultry - Protect people. Basic advice for stopping the spread of avian influenza*. Emergency Centre for Transboundary Animal Diseases, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Roma
- 25 FAO, OIE Y WHO (2008) *The global strategy for prevention and control of H5N1 highly pathogenic avian influenza*. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Roma

<sup>26</sup> ALEXANDER DJ (2007) Summary of avian influenza activity in Europe, Asia, Africa, and Australasia, 2002–2006. *Avian Diseases* 51:161–166

<sup>27</sup> FAO (2008) H5N1 HPAI. *Global overview – January 2009*. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Roma (URL: <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/011/ai308e/ai308e00.pdf>)

<sup>28</sup> WHO (2009) *Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A (H5N1) reported to WHO. 30 March 2009*. World Health Organization, Ginebra (URL: [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2009\\_03\\_30/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2009_03_30/en/index.html))