

Desde que se conoce la avicultura como actividad económica se han reportado enfermedades muy graves, que han causado hasta el 100% de mortalidad; aunque no se sabía el agente etiológico, muchos de estos brotes bien podían haber sido causados por virus de Influenza Aviar de alta patogenicidad.

# AVICULTURA

# La Gripe Aviar

Juan Carlos Abad.  
Veterinario Especialista en Avicultura.

Los primeros reportes de esta enfermedad, denominada inicialmente como Plaga Aviar, parecen provenir de finales del siglo XIX. Así en 1878 E. Perroncito describía una enfermedad devastadora en Turín que producía el 100% de mortalidad en las aves de esa zona. En 1901 se pudo reproducir en el laboratorio la Plaga Aviar a partir de homogeneizados ultrafiltrados de órganos internos de aves muertas, y por fin en 1955, Shafer en Alemania, determinó el agente causal de la Plaga Aviar como el virus de Influenza.

En 1981 se cambió el término de Plaga Aviar por el de "Influenza Aviar de Alta Patogenicidad", reconociendo la existencia de brotes de Influenza Aviar que no necesariamente implicaban un cuadro de alta mortalidad.

## Características

El genoma del virus Influenza está compuesto por 8 segmentos de RNA de cadena sencilla y polaridad negativa. Estos 8 segmentos codifican para 10 proteínas virales, 8 de las cuales son constituyentes del virión:

- Nucleoproteína (NP).
- Proteínas de la envuelta, que sirven para clasificar los diferentes tipos de virus Influenza en tipo A, B y C. La envuelta está formada por tres proteínas: hemaglutinina (HA), neuramidasa (NA) y M2.
- Además tiene tres proteínas internas que actúan como polimerasas (Pa, PB1 y PB2).

- Por debajo de la envuelta viral está una de las principales proteínas estructurales, denominada M1, que se asocia al RNA junto a la nucleoproteína.
- Dos proteínas no estructurales NS1 y NS2, que se sintetizan durante la infección en las células del hospedador, pero no forman parte del virión adulto. Además, la NS1 está asociada con inclusiones citoplasmáticas.

Todos los virus Influenza existentes en las aves pertenecen al tipo A, los cuales se dividen en varios subtipos dependiendo de la estructura de dos proteínas de superficie, la HA y NA.

Se han descrito hasta 16 diferentes subtipos dependiendo de la Hemaglutinina (H1... H16) y 9 subtipos diferentes en función de la proteína Neuramidasa (N1... N9). No todos los subtipos que existen de la combinación de ambas proteínas se encuentran en aves, pero si que son éstas, los animales en que mayor variedad de combinaciones de virus Influenza se han encontrado, sobre todo en las aves acuáticas (Anseriformes y Charadriiformes).

Las partículas víricas son pleomórficas, aunque una gran mayoría tienen forma esférica con un diámetro entre 80 y 120 nanómetros y protuberancias en la superficie.

Estos virus no son muy resistentes, y son muy sensibles al calor, desecación y a la mayor parte de desinfectantes (hipocloritos, fenoles, amonio cuaternario, aldehídos, compuestos yodados, etc.).

## Tipos y virulencia del virus Influenza

El virus Influenza también se clasifica dependiendo del proceso patológico que produce, así, se dividen en virus de baja o media y alta patogenicidad. Los virus de baja o media patogenicidad pueden tener uno de los 15 subtipos de hemaglutinina, y suelen cursar con procesos respiratorios y entéricos de mayor o menor gravedad dependiendo del virus, mientras que los de alta patogenicidad cursan con procesos sistémicos que producen una alta mortalidad.

Para clasificar un virus de Influenza como de alta patogenicidad, según la Oficina Internacional de Epizootias (OIE), tienen que cumplir uno de los siguientes condicionantes (92/40/EEC):

- Se inoculan intravenosamente, pollos SPF (animales libres de enfermedades específicas) de 4 a 6 semanas de vida, con 0,2 ml de líquido alantoideo infectado libre de bacterias a dilución 1:10. Los virus que producen un 75% de mortalidad o mayor durante 10 días posteriores a la inoculación, se categorizan como virus de alta patogenicidad.
- Si hay una secuencia de aminoácidos básicos en el sitio de corte de la hemaglutinina, identificados mediante la secuencia genética, se puede definir como virus susceptible de producir alta patogenicidad.
- Si el virus mata a menos del 75% de los pollos inoculados, pero crece en cultivos

celulares sin la adición de enzimas estimuladoras del crecimiento (tripsina), también se clasifica como virus de alta patogenicidad.

Desde la identificación del primer virus de alta patogenicidad en 1955 hasta hoy, se ha comprobado que son dos los subtipos que pueden producir el cuadro de "Plaga Aviar", el H5 y el H7, y aunque muchos virus de esos dos subtipos no son de alta virulencia, sí que pueden mutar y ser susceptibles de convertirse en virus de alta patogenicidad.

Al menos en 3 ó 4 brotes de Influenza Aviar de alta patogenicidad se ha demostrado que se han generado como consecuencia de mutaciones producidas en virus de patogenicidad media (USA 1983, Méjico 1994, Italia 1999 y Holanda 2003). Por esta razón hay una propuesta de cambio en la clasificación del virus de Influenza como de alta patogenicidad en la OIE para cualquier virus de subtipo H5 o H7.

Desde el primer aislamiento de virus Influenza de alta patogenicidad en 1955, se han reportado numerosos casos en todo el mundo (**Cuadro I**).

Los brotes han tenido una incidencia muy diferente, y su capacidad de diseminación también varía de unos casos a otros.

## Patogenia

El virus de Influenza puede replicarse en células epiteliales. Para que el virus pueda fijarse en la superficie celular, la proteína de superficie hemaglutinina (HA) debe de romperse por un sitio de corte específico facilitando que el virus pueda fijarse a la superficie de la célula que va a infectar. La hemaglutinina se rompe por la acción de proteasas similares a tripsina, que se encuentran en las células epiteliales del sistema respiratorio e intestinal, de ahí los síntomas que suelen producir son de tipo respiratorio o intestinal, dependiendo del tropismo del virus.

Los virus de Influenza de los subtipos H5 y H7 tienen una secuencia de aminoácidos

ácidos o neutros en el sitio de corte de la hemaglutinina, en este caso sólo pueden romperse por proteasas tipo tripsina, pero si esa secuencia de aminoácidos sufre una mutación que genera una secuencia de aminoácidos básicos en el sitio de corte de la proteína, ésta puede romperse por proteasas comunes distribuidas por tejidos en diferentes órganos del animal, confiriendo al virus la capacidad de replicarse en la práctica totalidad de los tejidos del ave lo que provoca un colapso multifuncional y la muerte del animal.

Las mutaciones que pueden dar lugar a ese cambio de secuencia de aminoácidos pueden ser:

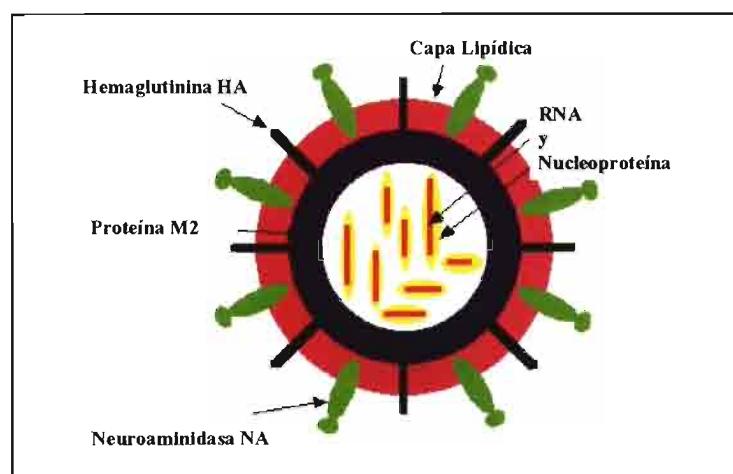
- Mutaciones puntuales de nucleótidos que cambian la secuencia de un aminoácido ácido o neutro a uno básico, GAA (Ac. glutámico) a AAA (Lisina).
- Duplicación de nucleótidos existentes, por ejemplo:  $AGA \longrightarrow AGAAGA$
- Mecanismos de inserción.

## Epidemiología

Los virus de Influenza suelen ser específicos de especie y se adaptan y transmiten entre animales de una misma especie con bastante facilidad por ejemplo entre cerdo y cerdo, hombre y hombre, o pollo y pollo, pero los virus aviares además se suelen adaptar muy bien para infectar y transmitirse entre diferentes especies aviares como pollos, pavos, codornices, etc. y, mucho menos frecuentemente un virus Influenza puede infectar especies no relacionadas como aves y cerdo, o cerdos y hombre.

Las aves salvajes y especialmente anátidas y aves acuáticas (patos, gaviotas, etc.), parecen ser los hospedadores naturales de este virus y así, en ellas se han aislado una gran variedad de virus Influenza de baja patogenicidad. Análisis filogenéticos han demostrado que los virus de Influenza Aviar, en anátidas y aves acuáticas, han evolucionado poco, al contrario que los virus de Influenza humanos. En ambos casos se han ido acumulando cambios de

nucleótidos, pero en el caso de los virus aviares son cambios menores que no han significado cambios de aminoácidos, como en el de los virus humanos que sí acumulan cambios de aminoácidos. Este alto grado de conservación genético sugiere que el virus ha alcanzado una adaptación óptima con el hospedador y los posibles cambios de nucleótidos que confieren cambios de aminoácidos no producen ventajas que se seleccionen, al contrario de lo que ocurre



cuando se transmite el virus a aves domésticas donde sí que aparecen cambios rápidamente.

Los mecanismos por los que se han mantenido los virus de Influenza A de manera tan estable, en aves tipo anátidas (por ejemplo, patos) no son bien conocidos. Entre las hipótesis que se manejan están:

- Se podría explicar por la poca duración de la inmunidad que producen las infecciones del virus Influenza en aves tipo ánades, de tal forma que se pueden reinfectar con el mismo virus tres o cuatro meses después de una infección.
- También se ha especulado que las infecciones periódicas de los animales más jóvenes mantienen una circulación continua del virus. La fuente de infección para estos animales más jóvenes podría ser por el mantenimiento del virus en el agua fría o hielo durante los meses de invierno y posteriormente cuando las aves vuelven de la migración invernal, en primavera, se reinfectan las aves más jó-

**Si existen dudas sobre los sistemas de bioseguridad o la concentración avícola es muy alta, existe la posibilidad de la vacunación junto con los sacrificios**

venes. El virus se ha demostrado que aguanta más de 200 días en aguas a 5 °C, o bien por algunas de las aves adultas que todavía mantienen circulando el virus.

- La circulación permanente del virus de Influenza en áreas tropicales y subtropicales.

El virus se replica en las aves salvajes fundamentalmente en el epitelio intestinal, excretando gran cantidad de partículas víricas con las heces y su transmisión tiene lugar mediante su ingestión o aguas contaminadas con las mismas.

Por el contrario, las aves domésticas no serían el hospedador natural del virus y esto explicaría el gran número de mutaciones que se producen para adaptarse y la aparición de virus de alta patogenicidad. Todos los brotes reportados has-

ta el momento, se han producido en aves domésticas excepto el de 1961, que fue en golondrinas. Actualmente se ha visto que algunas variedades del virus H5N1 de Hong Kong son capaces de producir alteraciones neurológicas en patos con alta mortalidad, aunque estos aislados del subtipo H5N1 son excepciones.

Las rutas de aves migratorias serían zonas especialmente predispuestas a sufrir este tipo de brotes, y por lo tanto zonas de vigilancia epidemiológica.

En las aves domésticas el virus se replica en células epiteliales del tracto respiratorio superior y del intestino, y se disemina a través de las descargas nasales y de las heces, así, los animales se infectan dentro de una misma nave por inhalación o ingestión de material contaminado.

El virus nunca ha sido aislado a partir de vectores biológicos como insectos, roedores o parásitos de las aves, que puedan jugar un papel en la transmisión entre granjas, pero los vectores inertes si que juegan un papel importante en la diseminación del virus, como vehículos, equipos de granja, visitas, etc.

En el brote del Sureste Asiático en 2004, se ha resaltado el papel de los gatos como posible transmisor del virus de Influenza H5N1. También se han visto casos de Influenza en tigres y leopardos de dos zoos de Tailandia por comer pollos infectados.

Además, aves silvestres, como hemos comentado anteriormente, pueden jugar un papel destacado en la diseminación del virus. Los patos y la mayoría de aves silvestres pueden cursar la infección del virus de Influenza de alta patogenicidad de manera subclínica y sin mortalidad, convirtiéndose en portadores asintomáticos.

El virus de Influenza no se transmite vía transovárica.

## Sintomatología clínica

La sintomatología clínica va a depender de la patogenicidad del virus y de la especie afectada.

Cuando la infección se produce por virus de baja o media patogenicidad se produce un cuadro respiratorio y/o digestivo de leve a moderado. El cuadro respiratorio suele presentarse con tos, estornudos, boleo, ronquera y descarga oculonasal y en el caso de aves en producción, hay una bajada de producción de huevos. La mortalidad puede ser muy variable, con apenas bajas hasta más del 50%, dependiendo del virus y de otras enfermedades oportunistas.

Cuando la infección es de alta patogenicidad, el proceso infeccioso es sistémico con replicación vírica en casi todos los tejidos, produciendo una elevada mortalidad. La muerte se produce por una acumulación de fallos en varios órganos y a veces no hay otra sintomatología que una depresión.

Entre los síntomas que se pueden encontrar están torticolis, parexia y parálisis en las pocas aves que sobrevivan después de algunos días. Cuando son broilers o animales que están sobre la cama, la infección se disemina más rápidamente y hay mayor mortalidad, mientras que en aves que están en jaulas, la infección tarda un poco más tiempo en diseminarse en toda la granja, debido a que hay menor contacto con las heces.

## Lesiones

Pueden no encontrarse en casos de muerte súbita.

A veces, se encuentran aves con la cabeza y la cresta hinchada, con edema subcutáneo en cabeza y cuello. Hemorragias en las patas, tarsos y cabeza, incluso necrosis en cresta, barbillas, y hemorragias puntiformes en multitud de vísceras. Las petequias se pueden encontrar en el interior del esternón, en la grasa de la serosa y grasa abdominal, en epicardio, en la mucosa del proventrículo particularmente en la unión con la molleja y a veces en músculos.

Aparecen exudados en el lumen de la tráquea y traqueitis hemorrágica.

En el caso de reproductoras, a veces las lesiones sólo aparecen en ovario, con fo-

**CUADRO I. Aislamientos de virus Influenza de alta patogenicidad en el mundo.**

Virus Influenza Aviar	Subtipo	Incidencia
A/Pollo/Escocia/59	H5N1	Baja Incidencia
A/Golondrina/Sudafrica/61	H5N3	Aves Silvestres
A/Pavo/UK/63	H7N3	Baja Incidencia
A/Pavo/Ontario/7732/66	H5N9	Baja Incidencia
A/Pollo/Victoria/76	H7N7	Baja Incidencia
A/Pollo/Alemania/79	H7N7	Baja Incidencia
A/Pavo/UK/199/79	H7N7	Baja Incidencia
A/Pollo/Pensilvania/1370/83	H5N2	17x10 <sup>6</sup> aves
A/Pavo/Irlanda/1378/83	H5N8	Baja Incidencia
A/Pollo/Victoria/85	H7N7	Baja Incidencia
A/Pavo/UK/50-92/91	H5N1	Baja Incidencia
A/Pollo/Victoria/92	H7N3	Baja Incidencia
A/Pollo/Queensland/95	H7N3	Baja Incidencia
A/Pollo/Méjico/8623-607/94	H5N2	Alta ¿N?
A/Pollo/Pakistán/447/95	H7N3	3,2x10 <sup>6</sup> aves
A/Pollo/Hong Kong/220/97	H5N1	1,4 x10 <sup>6</sup> aves
A/Pollo/Gales/1651/97	H7N4	Baja Incidencia
A/Pollo/Italia/330/97	H5N2	Baja Incidencia
A/Pavo/Italia/99	H7N1	+13x10 <sup>6</sup> aves
A/Pollo/Chile/02	H7N3	1+10 <sup>6</sup> aves
A/Pollo/Holanda/03	H7N7	+30 x10 <sup>6</sup> aves
A/Pollo/Asia/04	H5N1	+100x10 <sup>6</sup> aves
Camboya; China; Hong Kong; Indonesia; Japón; Corea; Laos; Malasia; Tailandia; Vietnam		
A/Pollo/Texas/04	H5N2	Baja Incidencia
A/Avestruz/Sudáfrica/04	H5N1	Baja Incidencia
A/Pollo/Asia/05	H5N1	+100x10 <sup>6</sup> aves
Camboya; China; Hong Kong; Indonesia; Japón; Malasia; Tailandia; Vietnam		
A/Pollo/Croacia/05	H5N1	Baja Incidencia
A/Pollo/Kazakistán/05	H5N1	Baja Incidencia
A/Pollo/Mongolia/05	H5N1	Baja Incidencia
A/Pollo/Rumanía/05	H5N1	Baja Incidencia
A/Pollo/Rusia/05	H5N1	Baja Incidencia
A/Pollo/Turquía/05	H5N1	Baja Incidencia

lículos hemorrágicos y edematosos y oviducto con las mismas lesiones.

En pavos, y sobre todo en gallinas ponedoras, se encuentra el páncreas alargado, duro y hemorrágico, incluso con focos necróticos en la superficie.

Las tonsillas cecales pueden aparecer hemorrágicas y el bazo con focos necróticos en la superficie.

## Diagnóstico

La Influenza Aviar puede confundirse con casos agudos de enfermedades bacterianas, como la Pasterelosis, con la Laringotraqueitis y la Enfermedad de Newcastle causada por cepas velogénicas.

Los monitoreos serológicos permiten identificar la presencia de anticuerpos frente al virus Influenza de baja o media patogenicidad; estos anticuerpos aparecen de 7 a 10 días después de la infección.

Las técnicas más utilizadas son la inhibición de la hemaglutinación (IH), la inmuno-difusión doble para detectar anticuerpos de la nucleoproteína, también se puede hacer virus neutralización, fijación del complemento, agar gel precipitación, ELISA, etc.

La técnica más rápida es el ELISA, aunque tiene el inconveniente de no diferenciar subtipo, así, que después de un título de ELISA positivo hay que hacer IH para determinar el subtipo. Por esta razón, en muchos laboratorios directamente utilizan IH.

Cuando algunos de estos virus son de los subtipos H5 ó H7 hay que aislar y tipificar los virus para patotiparlos.

Las muestras que se deben mandar al laboratorio son hisopos traqueales y/o cloacales. Además se pueden mandar heces, contenido intestinal y diferentes órganos como hígado, bazo, pulmones, etc.

Para aislar el virus, se inocula el material infectivo en la cavidad alantoidea de embriones de 8 a 10 días, de huevos SPF preferentemente. Seis días más tarde, se recoge fluido alantoideo y amniótico, y se testa su actividad hemoaglutinante. El fluido con actividad hemoaglutinante se

chequea con el test de IH con antisueros policlonales específicos de los subtipos H5 y H7. Una vez confirmada la presencia de virus H5 ó H7 se inocula en pollos de 6 semanas de vida para calcular el índice de patogenicidad intravenoso.

Otra técnica para la detección del virus, cada día más utilizada es el análisis de PCR.

## Control

Entre los dos posibles métodos de control utilizados para el control de la Influenza de alta patogenicidad están:

- Programas de erradicación.
- Programas de vacunación.

En los programas de control de un brote lo más importante es tener las ideas claras sobre las medidas que vamos a tomar y después la rapidez con la que vamos a tomarlas.

Viendo la evolución de la Influenza en los últimos años, vemos un aumento en el número de casos y un agravamiento de las consecuencias. Otra

lección que hemos aprendido de los últimos brotes es, que la vigilancia y el control deben iniciarse cuando aparecen virus de baja o media patogenicidad de los subtipos H5 ó H7.

Cuando el país que tiene un brote de Influenza no dispone de sistemas de bioseguridad suficientes, o la concentración avícola es tan alta que la propagación del virus no se puede evitar sin el sacrificio de gran parte de la cabaña avícola, la posibilidad de utilizar un programa de vacunación de emergencia junto con los sacrificios sanitarios deben de tenerse en cuenta.

## Virus de Influenza Aviar de alta patogenicidad en el hombre

La primera infección por un virus de Influenza Aviar de alta patogenicidad en el hombre fue en Hong Kong en 1997, por el virus H5N1. Desde entonces, la OMS ha re-

portado un total de 125 personas infectadas en el Sureste Asiático, de las cuales han fallecido 64.

Durante este tiempo se han sacrificado más de 100 millones de aves para intentar controlar la enfermedad, y teniendo en cuenta que durante este tiempo ha habido una gran cantidad de virus circulante en el ambiente, hablar de 125 personas infectadas es prácticamente decir que el virus de Influenza Aviar H5N1 infecta a humanos de manera muy, muy



excepcional. Todas las personas que se han infectado tenían un contacto extremo con las aves infectadas, y las condiciones higiénicas y sanitarias en que se encuentran son muy diferentes a las nuestras.

En ningún caso se ha relacionado el consumo de aves infectadas con infección en personas. El virus de Influenza no se transmite por vía vertical y por lo tanto no hay ningún problema con el consumo de huevos.

El consumo de carne de pollo tampoco entraña ningún riesgo al ser cocinadas, ya que el virus de Influenza es especialmente sensible al calor.

En cualquier caso, España es libre de esta enfermedad y nunca se ha reportado ningún brote de Influenza Aviar en nuestro país. Por lo tanto, es seguro que toda la carne de pollo y huevos comercializados en nuestro país, no han tenido ningún contacto con el virus. ●

**Otra lección que hemos aprendido de los últimos brotes es que la vigilancia y el control deben iniciarse cuando aparecen virus de baja o media patogenicidad de los subtipos H5 ó H7**