

Influenza aviar H5N1. ¿Debemos preocuparnos?

Avian influenza H5N1. Should we worry?

Gustavo Saint-Pierre Contreras¹ y Sandra Ampuero Llanos¹

¹Programa de Virología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Conflictos de interés: Ninguno

Financiamiento: Sin financiamiento asociado.

Recibido: 16 de marzo de 2023 / Aceptado: 18 de abril de 2023

Resumen

Desde la segunda mitad de 2022 se ha reportado un aumento de casos de influenza en aves migratorias en Latinoamérica. Los virus influenza A y B son los principales agentes asociados a influenza estacional epidémica en humanos. Los virus influenza A circulan no solo en humanos sino también en animales, incluyendo aves migratorias. El intercambio de segmentos de ARN genómico entre dos virus del mismo tipo aumenta la diversidad de los subtipos circulantes e incluso puede facilitar la generación de progenie viral potencialmente pandémica. La naturaleza zoonótica del virus influenza A puede generar infecciones en humanos con virus de origen animal. El virus influenza A de origen aviar ha ocasionado transmisiones en humanos, incluyendo casos graves y muertes, siendo la influenza A H5N1 la más destacada. Es importante tomar medidas de prevención y control en caso de aumento de casos de influenza en aves migratorias para prevenir posibles pandemias en Chile y el mundo.

Palabras clave: influenza aviar; infecciones por Orthomyxovirus; medidas preventivas; influenza pandémica

Abstract

Since the second half of 2022, an increase in influenza cases in migratory birds has been reported in Latin America. Influenza A and B viruses are the main agents associated with seasonal epidemic influenza in humans. Influenza A viruses circulate not only in humans but also in animals, including migratory birds. The exchange of genomic RNA segments among two viruses increases the diversity of circulating subtypes and may even facilitate the generation of potentially pandemic viral progeny. The zoonotic nature of influenza A virus can generate infections in humans with animal-origin viruses. Avian-origin influenza A virus has caused transmissions in humans, including severe cases and deaths, with influenza A H5N1 being the most prominent. It is important to take preventive and control measures in case of an increase in influenza cases in migratory birds to prevent possible pandemics in Chile and the world.

Keywords: Avian Flu; Orthomyxovirus infections; preventive measures; influenza pandemic

La segunda mitad del 2022 se ha observado en los reportes de agencias internacionales en Latinoamérica un aumento de casos de influenza en aves migratorias^{1,2}. En Chile, la autoridad sanitaria central ha empezado a tomar medidas frente al aumento exponencial de casos en las costas de nuestro país. Tanto la Secretaría Regional Ministerial-SEREMI de Salud como el Servicio Agrícola Ganadero (SAG) han publicado diversos documentos para el enfrentamiento con aves enfermas³.

Algunos conceptos virológicos que nos permiten entender la epidemiología de la influenza y su potencial zoonótico

Los virus influenza son virus envueltos con genoma ARN monocatenario de sentido negativo y segmentado. Pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* y se conocen cuatro tipos (A, B, C y D) siendo los virus influenza A y B los principales agentes asociados a influenza estacional epidémica en humanos. Los virus influenza A

Correspondencia a:

Gustavo Saint-Pierre Contreras
gsaintpierre@ug.uchile.cl

y B contienen ocho segmentos de ARN, que codifican distintas proteínas necesarias para su ciclo replicativo: subunidades de ARN polimerasa, glicoproteínas virales como la hemaglutinina (HA), necesaria para la entrada viral, la neuraminidasa (NA), que facilita la liberación viral, además de la nucleoproteína viral (NP), la proteína de matriz (M1), la proteína de membrana (M2), la proteína no estructural NS1 y la proteína de exportación nuclear (NEP)⁴. Las proteínas virales HA y NA son las más variables antigénicamente. Aparte de la variabilidad generada por mutaciones durante la replicación, la naturaleza segmentada del genoma permite el reordenamiento, es decir, el intercambio de segmentos de ARN genómico cuando dos virus del mismo tipo infectan la misma célula. Además, una característica única de los virus influenza A es que circulan no sólo en humanos, sino también en animales domésticos, cerdos, caballos, aves de corral y en aves migratorias silvestres (en más de 100 especies de patos, gansos, cisnes, gaviotas), entre otros animales^{4,5}. Un total de 18 HA y 11 NA antigénicamente diferentes dan origen a los distintos subtipos reportados en la literatura científica (HxNx). Los reservorios animales de influenza A proporcionan una fuente de genes HA y NA antigénicamente diversos que pueden intercambiarse entre cepas virales por reordenamiento después de la coinfección en el mismo hospedero, aumentando la diversidad de los subtipos circulantes e incluso facilitar la generación de progenie viral potencialmente pandémica⁵. Es importante destacar que el rango del hospedero está asociada a la factibilidad de la interacción del ligando viral (HA) con el receptor celular donde el tipo de enlace de la fracción del ácido siálico (AS) terminal con la galactosa subterminal de los glicanos es fundamental para esta especificidad. Por ello el solo hecho de que se produzca un reordenamiento entre especies, no es suficiente para la adaptación a un nuevo hospedero. La HA de los virus influenza de aves tienen mayor afinidad por la unión de $\alpha 2,3$ AS, predominante en el tracto digestivo de esos animales, mientras que, HA de los virus influenza humanos tienen afinidad a $\alpha 2,6$ AS presentes mayoritariamente en el tracto respiratorio inferior en seres humanos⁶. Este antecedente permite explicar el modo de transmisión y la sintomatología asociada en estos dos tipos de hospederos. Así, la variabilidad genómica y aparición de reordenantes junto con la naturaleza zoonótica del virus influenza A, pueden generar infecciones en humanos con virus de origen animal. Si en ese nuevo hospedero se acumulan suficientes cambios que le permitan al virus mantener su replicación viral y continuar la transmisión en ese hospedero, nos podemos enfrentar a una pandemia^{1,6}.

Tal ha sido así, que, en los últimos 110 años, se han reportado cuatro episodios de pandemias de influenza humana. En 1918, se registró la más devastadora, causada

por influenza A H1N1, provocando entre 40-50 millones de fallecidos de acuerdo con los reportes de la época^{4,7}. En 1957 fue causada por A H2N2 y en 1968 por A H3N2. En 2009, la primera pandemia de este siglo fue causada por una nueva variedad de virus influenza A H1N1 que anteriormente circulaba en los cerdos⁸.

Por otro lado, el virus influenza A de origen aviar ha ocasionado transmisiones en humanos, incluyendo casos graves y muertes. Destaca influenza A H5N1, que, de acuerdo con reportes de la Organización Mundial de la Salud, entre 2003 y 2022, infectó a 240 humanos y causó 135 muertes⁸. Aunque influenza aviar no ha generado una pandemia, su transmisión zoonótica y capacidad de variación genómica son características para que estos virus se mantengan en un monitoreo constante en los sistemas de vigilancia epidemiológica.

Este artículo busca difundir cuatro conceptos claves sobre influenza H5N1 para los médicos en nuestra región, que puedan enfrentarse en su práctica, particularmente en zonas rurales o con menos recursos para el manejo diario. Los conceptos destacados son ¿Qué es la influenza aviar H5N1?, ¿cómo se transmite y disemina?, ¿Es factible la transmisión al ser humano?, ¿Cómo podemos prevenir su infección?

¿Qué es influenza aviar H5N1?

Influenza A causa pandemias cuando se cruzan entre especies y un virus antigénicamente nuevo adquiere la capacidad de infectar y transmitirse entre nuevos hospederos como se mencionó anteriormente⁹. En 1996, se describe el surgimiento del virus influenza A H5N1 del linaje Goose/Guangdong/1/96 (Gs/GD) en las aves de corral chinas, capaz de cruzar la barrera de especie e infectar a los seres humanos, extendiéndose a regiones de Europa, África y Norteamérica a través de las aves migratorias¹⁰. En base al análisis filogenético, los virus influenza H5Nx se han diversificado en varios subclados. Los virus H5N1 del subclado 2.3.4.4b han circulado ampliamente en aves silvestres y se han detectado en Europa, África, Asia y y Norteamérica desde octubre de 2020 pero no son los mismos H5N1 previamente causantes de infecciones en humanos. Actualmente se han descrito ocho subclados para H5N1 (2.3.4.4a-2.3.4.4h)¹⁰. H5N1 se considera un tipo de influenza aviar altamente patogénico (IAAP), debido a su mayor poder de contagio, causando una enfermedad grave en las aves y produciendo altas tasas de mortalidad, a diferencia de otros subtipos de baja patogenicidad (IABP), que causan enfermedad leve, incluso pudiendo pasar desapercibido como un cuadro asintomático¹¹. Esta categorización patogénica está basada en el efecto de la infección en aves de corral y no necesariamente se asocian con la misma patogenicidad en otros hospederos.

¿Cómo se transmite y disemina influenza A H5N1 entre las aves?

El virus puede ser excretado en las deposiciones de las aves, contaminando suelos con virus en aerosol; H5N1 puede ser transmitido por el aire, siendo esta la forma de contagio frecuente entre aves migrantes. Estas aves pueden tener contacto con aves de corral en la búsqueda de comida o agua. Los equipos, vehículos, alimentos, jaulas y ropa contaminados, como los zapatos, pueden transportar los virus de una granja a otra¹². Algunos autores han postulado que las moscas también pueden actuar como vectores mecánicos¹². Es conocido el hacinamiento de aves en los mercados húmedos asiáticos donde se venden aves vivas, muchas veces conviviendo con otros animales, en recintos insalubres, pudiendo generar brotes locales^{13,14}. La exportación e importación de productos avícolas son la principal causa de transmisión entre países, ya que pueden transportar los virus a largas distancias, libremente, de un continente a otro¹². Junto con esto, las aves migratorias también tienen efecto sobre la diseminación de la infección entre los países^{15,16}.

¿Es factible la transmisión al ser humano?

Sí, es factible la transmisión de virus influenza aviar a humanos; de hecho, ha ocurrido en la historia tal como se describió en los párrafos anteriores, pero para el subclado (2.3.4.4B) se han reportado menos de 20 casos de contagios en humanos en diversas regiones del mundo. Algunos de los síntomas descritos en esta población infectada fueron fiebre, tos, dolor muscular o corporal, faringodinia, secreción nasal, en ocasiones conjuntivitis y ojo rojo¹⁷. Este año ya existen reportes de cuatro casos (uno en China, dos en Camboya y uno en Ecuador)^{2,18}. El contagio a seres humanos con A H5N1 puede ocurrir si el virus toma contacto con los ojos, nariz y boca de una persona, con la inhalación de secreciones y deposiciones de las aves, o con posterioridad al contacto directo con material utilizado para manipular aves, por ejemplo, en criaderos o recintos de venta de aves vivas. De acuerdo con los reportes de literatura científica, la forma más frecuente del contagio ha sido la manipulación de aves infectadas sin protección o tener contacto con superficies contaminadas con secreciones y heces de aves contagiadas con influenza A H5N1¹⁹. Hasta el momento, no se han publicado casos de transmisión de humano a humano para esta infección²⁰.

¿Cómo podemos prevenir la transmisión de influenza?

En el año 2020, en Kentucky, se observó una disminución en la positividad de virus respiratorios estacionales,

asociándose esto con las medidas de distanciamiento físico estricto implementadas²¹. Una revisión breve en la población taiwanesa, coreana y japonesa mostró que durante 2020 disminuyó el pico de influenza estacional, en comparación con años anteriores; en parte relacionado a medidas más estrictas de distanciamiento físico, modificaciones en el saludo y el uso cultural de la mascarilla²². ¿Cuán importante es la influencia de las medidas no farmacológicas implementadas para el control de la pandemia de COVID-19 para futuras pandemias o control de estas nuevas infecciones por virus influenza animal? La sugerencia actual para evitar el contagio es mantenerse alejado de aves o animales bajo sospecha de infección por influenza A H5N1. Los CDC de Atlanta, Georgia, consideran esta medida como la mejor fuente de control de enfermedad en humanos. Esta organización recomienda no manipular animales, y si se deben manipular, siempre utilizar guantes, antiparras, delantal desechable, o ropa que pueda ser lavada o desechada con posterioridad, incluyendo el uso obligatorio de mascarilla quirúrgica para la manipulación de estos. Si existe riesgo potencial de aerosoles, se sugiere utilizar mascarilla N95 o respiradores certificados y lavado de mano obligatorio posterior a la manipulación²³. Frente a la sospecha de aves enfermas en Chile, se debe contactar al SAG; en otros países de Latinoamérica contactarse con la autoridad sanitaria pertinente de forma inmediata para que puedan tomarse las medidas de resguardo necesarias para evitar diseminación del brote.

El más nuevo antiviral utilizado en influenza humana, baloxavir marboxil, disponible en Chile, ha sido evaluado en la infección por A H5N1. En modelo murino se observó que la administración de baloxavir marboxil reduce los títulos de carga viral en el pulmón y mejora el tiempo de supervivencia de los ratones infectados con influenza A H5N1 comparados con el control²⁴. Sin embargo, aún no hay estudios publicados sobre la efectividad y uso de este fármaco en seres humanos para tratar la infección por virus influenza aviar²⁴.

Para concluir, el personal de salud debe estar alerta frente a la eventual transmisión a humanos de influenza A H5N1. Ya se ha reportado por la Organización Panamericana de la Salud-OPS, el primer caso en Sudamérica. Recomendamos tener esta patología en consideración en pacientes con sintomatología sospechosa que presenten el antecedente de contacto con aves. En el primer caso diagnosticado en Latinoamérica no hubo un acertado diagnóstico inicial generando múltiples consultas y hospitalización tardía con neumonía grave en una institución de salud de Ecuador. Invitamos a la prevención y educación en influenza aviar. Frente a la sospecha de transmisión, en Chile se debe notificar a la SEREMI de salud a través de Protocolo Investigación de Expuestos (trabajadores y comunidad) a Influenza Aviar, regido por

el Ord. B51 N°83 de la Subsecretaría de Salud Pública de Chile, identificándola como *Infección Respiratoria Agudas Graves Inusitada*, que es de notificación de manera inmediata de acuerdo al Decreto 7 (24 enero 2020). Si es factible en laboratorio tomar RPC para virus influenza A y B, realizarlo y notificar a la autoridad sanitaria en caso de resultado positivo. Si el resultado es negativo, se debe derivar la muestra al Instituto de Salud Pública- ISP

para estudio por sospecha de influenza A H5N1. Para la atención de pacientes sospechosos se debe utilizar precauciones adicionales de contacto y aerosoles desde el ingreso al centro de salud²³. La prevención de nuevas pandemias es parte del trabajo de todo el personal sanitario y, por tanto, como equipo consideramos que se debe difundir las medidas de prevención, los métodos diagnósticos y las proyecciones en tratamiento en estudio en la actualidad.

Referencia bibliográficas

- 1.- CDC, Situación actual de la influenza aviar en seres humanos en los EE. UU. Fecha de acceso 13 marzo de 2023. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/flu/avianflu/inhumans.htm#:~:text=Los%20patos%20de%20cola%20puntiaguda,Estados%20Unidos%20en%20el%202022>.
- 2.- OPS, OPS emite alerta ante brotes de influenza aviar en aves de diez países de las Américas. Fecha de acceso 13 de marzo de 2023. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/17-1-2023-ops-emite-alerta-ante-brotes-influenza-aviar-aves-diez-paises-americanas>
- 3.- Servicio Agrícola Ganadero, Influenza Aviar. Fecha de acceso: 13 de marzo de 2023. Disponible en: [https://www.sag.gob.cl/ambitos-de-accion/influenza-aviar-ia#:~:text=La%20influenza%20aviar%20\(IA\)%20es,as%20C3%AD%20como%20en%20seres%20humanos](https://www.sag.gob.cl/ambitos-de-accion/influenza-aviar-ia#:~:text=La%20influenza%20aviar%20(IA)%20es,as%20C3%AD%20como%20en%20seres%20humanos).
- 4.- Krammer F, Smith G J D, Fouchier R A M, Peiris M, Kedzierska K, Doherty P C, et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4(1): 3. Published 2018 Jun 28. doi: 10.1038/s41572-018-0002-y.
- 5.- Tong S, Li Y, Rivaille P, Donis R O. A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109: 4269-74. doi: 10.1073/pnas.1116200109.
- 6.- Long J S, Mistry B, Haslam S M, Barclay W S. Host and viral determinants of influenza A virus species specificity [published correction appears in *Nat Rev Microbiol*. 2018 Dec 18]. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17(2): 67-81. doi: 10.1038/s41579-018-0115-z
- 7.- Palese P, Tumpey T M, García-Sastre A. What can we learn from reconstructing the extinct 1918 pandemic influenza virus? *Immunity*. 2006; 24: 121-4. doi: 10.1016/j.immuni.2006.01.007.
- 8.- Smith J D, Vijaykrishna D, Bahl J, Lycett S J, Worobey M, Oliver G, et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature*. 2009; 459: 1122-5. doi: 10.1038/nature08182.
- 9.- Long J S, Mistry B, Haslam S M, Barclay W S. Publisher Correction: Host and viral determinants of influenza A virus species specificity. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17(2): 124. doi:10.1038/s41579-018-0140-y
- 10.- El-Shesheny R, Moatasim Y, Mahmoud SH, Song Y, El Taweel A, Gomaa L, et al. Highly pathogenic avian Influenza A(H5N1) virus clade 2.3.4.4b in wild birds and live bird markets, Egypt. *Pathogens*. 2022; 12(1): 36. Published 2022 Dec 26. doi:10.3390/pathogens12010036.
- 11.- OPS, influenza aviar, actualización epidemiológica. Fecha de Acceso: 15 de marzo de 2023. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/influenza-aviar#:~:text=Seg%C3%BAn%20su%20subtipo%2C%20puede%20clasificarse,sin%20la%20presencia%20de%20s%C3%ADntomas>.
- 12.- Upadhyay RK, Kumari N, Rao VSH. Modeling the spread of bird flu and predicting outbreak diversity. *Nonlinear Anal Real World Appl*. 2008; 9(4): 1638-48. doi:10.1016/j.nonrwa.2007.04.009.
- 13.- Liu J, Xiao H, Lei F, Zhu Q, Qin K, Zhang X. Highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in migratory birds. *Science*. 2005; 309: 1206.
- 14.- Rahman M, Mangtani P, Uyeki T M, Cardwell J M, Torremorell M, Islam A, et al. Evaluation of potential risk of transmission of avian influenza A viruses at live bird markets in response to unusual crow die-offs in Bangladesh. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020; 14(3): 349-52. doi:10.1111/irv.12716.
- 15.- Chen H, Smith G J D, Zhang S Y, Qin K, Wang J, Li K S. Avian flu: H5N1 virus outbreak in migratory waterfowl. *Nature*. 2005; 436 (7048): 191-2. doi: 10.1038/nature03974.
- 16.- Gobbo F, Zanardello C, Bottinelli M, Burdai J, Bruno F, De Nardi R, et al. Silent infection of highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) clade 2.3.4.4b in a commercial chicken broiler flock in Italy. *Viruses*. 2022; 14(8): 1600. Published 2022 Jul 22. doi:10.3390/v14081600
- 17.- Gobierno Reino Unido, Influenza aviar. Fecha de acceso 14 de marzo de 2023. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/collections/avian-influenza-guidance-data-and-analysis>
- 18.- CDC, Past reported global human cases with highly pathogenic avian Influenza A(H5N1) (HPAI H5N1) by country, 1997-2023. Fecha de Acceso 9 de marzo de 2023. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/chart-epi-curve-ah5n1.html>
- 19.- CDC, Bird flu virus infections in humans. Fecha de acceso 13 de marzo de 2023. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/avian-in-humans.htm>
- 20.- CDC, Current U.S. Bird flu situation in humans. Fecha de acceso 15 de marzo de 2023. Disponible en : <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/inhumans.htm#:~:text=No%20known%20human%2Dto%2Dhuman,following%20exposure%20to%20infected%20poultry>.
- 21.- Saint-Pierre Contreras G, Muñoz Gomez G, Silva Ojeda F. En búsqueda de otros virus respiratorios durante la pandemia COVID-19 [In search of other respiratory viruses during the COVID-19 pandemic]. *Rev Clinica Española* (2021), 221(4), 247-48. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.10.002>.
- 22.- Itayi T, Furase Y, Jindai K, Does COVID-19 infection impact on the trend of seasonal influenza infection? 11 countries and regions, from 2014 to 2020. *Int J Infect Dis* 2020; 97: 78-80. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.088>.
- 23.- CDC, Prevention and antiviral treatment of bird flu viruses in people. Fecha de acceso 14 de marzo de 2023. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/prevention.htm>
- 24.- Taniguchi K, Ando Y, Kobayashi M, Toba S, Nobori H, Sanaki T, et al. Characterization of the in vitro and in vivo efficacy of baloxavir marboxil against H5 highly pathogenic avian influenza virus infection. *Viruses*. 2022; 14(1): 111. doi: 10.3390/v14010111.