

La influenza: Un Reto para la Salud Humana y Animal

*Gloria.C. Ramirez-Nieto.

E-mail ggramirez@unal.edu.co

Recibido el 29 de Octubre de 2018 Aprobado el 20 de Noviembre de 2018

Resumen

La influenza es una enfermedad viral altamente contagiosa, ocasionada por el virus de *influenza* tipo A, que se caracteriza por una alta variabilidad, amplio rango de huéspedes susceptibles y la posibilidad de transmisión inter-especies, lo cual además de representar un desafío para la salud, favorece la aparición de virus con características genéticas y/o antigénicas diferentes, resultando en un reto para el diagnóstico, prevención y control de la enfermedad.

La preocupación por la diseminación y frecuencia en la aparición de brotes de influenza en diferentes partes del mundo, incluida latinoamérica, y por el reconocimiento de nuevos huéspedes y/o reservorios del virus es permanente. Esto ha llevado a que organismos internacionales trabajen mancomunadamente en la búsqueda de programas de contingencia y de control, apoyando iniciativas a diferentes niveles y en diferentes países.

La amenaza es real y requiere de trabajo interdisciplinario a nivel local, nacional e internacional. Es necesario destinar recursos para investigación básica y aplicada cuyos resultados contribuyan al reconocimiento del problema antes de que éste se extienda, así como al desarrollo de metodologías aptas

para un diagnóstico rápido y oportuno que permita tomar decisiones basadas en un conocimiento real de la situación, del agente actuante, del hospedero, de las condiciones biológicas y epidemiológicas de la enfermedad y asumiendo la responsabilidad por las consecuencias y repercusiones de las decisiones que se tomen para su manejo y/o control. Lo anterior, sumado a canales de comunicación efectivos y eficientes para difusión y capacitación a diferentes niveles, permitirá actuar pronta y responsablemente bajo el concepto de una salud.

Palabras clave: influenza, zoonosis, infección respiratoria, una salud

* MV, MSc, PhD. Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

Summary:

Influenza is a highly contagious disease, caused by the *influenzavirus type A*. A characteristic of this virus is its high variability rate, a large range of hosts and inter-species transmission capability. Besides the health related issues, those characteristics become a challenge for the diagnostic, prevention and control strategies for the disease. That is because they could give rise to viruses with different and new genetic and/or antigenic characteristics.

The concern is permanent due to the distribution and frequency of presentation of the infection in different parts of the world, including Latin America, and for the identification of new hosts and/or reservoirs for the virus. This has led to an agreement between international organizations to work together towards the establishment of programs that counteract and control the disease, proposing and helping to develop initiatives at different levels and in different countries.

Influenza infection is a real threat that requires interdisciplinary work at the local, national and international levels. It is necessary to include a budget to invest in basic as well as in applied research aimed at providing results that contribute to the knowledge and to the understanding of the problem before it is too late. It is also pertinent to develop and update the methods that allow a rapid and accurate detection of the infection. The purpose is that when decision making is needed they are going to be based on real knowledge of the problem and it will allow to establish more effective policies for the control and management of the disease. That knowledge involves not only the understanding of the virus that is causing the problem, but the hosts that are involved, as well as the biological and epidemiological conditions related to the disease. Based on these it would be possible to assume the responsibilities and the consequences of such decisions. In addition, multiple communication strategies at various levels and for all the actors involved should be attempted, this will allow to act not only fast but also responsibly under the one health concept strategy.

Keywords: influenza, zoonosis, Influenza virus, respiratory disease

Introducción

Las enfermedades respiratorias representan uno de los mayores desafíos para la salud a nivel mundial ya sea en humanos o en animales, debido a que por lo general son de carácter multicausal, involucrando además factores relacionados con condiciones ambientales, los huéspedes y los agentes infecciosos. Con respecto a éstos últimos, existen múltiples patógenos que pueden ocasionar de manera primaria o secundaria problemas respiratorios cuya severidad dependerá de diferentes aspectos. A su vez,

dentro de los agentes infecciosos, los virus juegan un papel preponderante y el que ocasiona la influenza en particular, ocupa un lugar primordial dadas las características propias del mismo, que le confieren una alta variabilidad, la cual sumada al amplio rango de huéspedes susceptibles convierte a la influenza en un desafío mayor desde diferentes puntos de vista (40,36). Si consideramos por ejemplo la cadena de eventos que puede ocurrir desde el establecimiento y diseminación de la infección, empezando por las aves silvestres terrestres y acuáticas, consideradas el principal reservorio

del virus, pasando por diferentes especies de mamíferos, incluido el humano (16), proceso durante el cual es posible que ocurran cambios que pueden llevar a la aparición de virus distintos o a la adaptación en nuevos huéspedes, hacen que se haga más complejo el diagnóstico y control de la enfermedad. A pesar de conmemorarse en 2018 un siglo de la ocurrencia de la primera pandemia ocasionada por un virus de influenza y de los avances tanto a nivel biológico como molecular alcanzados, se desconocen muchos aspectos relacionados con el virus de influenza, su eco-biología, interacción virus-huésped, así como las consecuencias que situaciones como aquellas relacionadas con el cambio climático pueden tener en la aparición de nuevos nichos para la generación de virus con características diferentes manteniéndose por tanto el enigma que rodea al virus de influenza como ejemplo indiscutible de un agente bajo el concepto de una salud.

El virus de la influenza A:

La influenza es ocasionada por el influenzavirus tipo A, clasificado dentro de la familia *Orthomyxoviridae*, en la cual se incluyen además los virus del género influenza B y C, que infectan al humano, el primero relacionado con virus de gripe estacional y el segundo que puede ocasionar infecciones leves o de tipo subclínico. Adicionalmente se encuentra el tipo D, que ha sido recientemente reportado en rumiantes (15,21,42). Basados en la relevancia que posee el virus de influenza tipo A a nivel mundial, considerando su potencial zoonótico, tanto antropozoonótico como zooantropozoonótico (34) y por la preocupación permanente del surgimiento de cepas capaces de producir una próxima pandemia, éste ensayo se enfocará particularmente en éste tipo de virus.

En cuanto al genoma del virus de influenza, vale la pena recalcar que está compuesto por RNA, el cual se encuentra organizado en ocho segmentos génicos

(Figura 1), lo cual contribuye a otorgarle características de alta variabilidad, que pueden resultar en la aparición de nuevas cepas del virus o en modificación de las ya existentes con consecuencias que pueden ir desde cambios que afectan determinantes antigénicos o interfieren en la efectividad de una respuesta inmune de memoria, o cambios relacionados con diferencias en patogenicidad y/o virulencia, e incluso algunos que ocasionan ampliación del rango de huéspedes susceptibles. Vale la pena mencionar que de manera natural pueden presentarse algunos cambios asociados al proceso normal de evolución del virus, los cuales no necesariamente llevan a la aparición de nuevas cepas, y son considerados cambios menores. Sin embargo, se pueden presentar cambios que tienen un impacto mayor en el genoma del virus, como resultado de los cuales se pueden generar nuevos virus. Generalmente, estos cambios mayores se asocian principalmente con un proceso de rearrreglo (mezcla de segmentos génicos) del genoma del virus, el cual puede ocurrir cuando una célula susceptible es infectada simultáneamente por más de un virus de influenza con características diferentes, dando como resultado un virus cuyo genoma resulta ser una mezcla de los virus parentales (44, 45,50). Independiente de si el cambio es de tipo menor o mayor, esta característica de los virus de influenza constituye uno de los retos más grandes para la implementación de medidas de prevención y de control efectivas y eficientes.

Huéspedes susceptibles al virus de influenza A

Un aspecto fundamental cuando se habla de infección por virus de influenza A hace relación a la amplia diversidad de huéspedes susceptibles que existe, la cual incluye diferentes especies tanto de aves como de mamíferos domésticos y silvestres, así como al humano (Figura 2). Como eje central se ubican las aves silvestres acuáticas, las cuales ocupan

lugar predominante por considerarse el principal reservorio de virus de influenza A, como se mencionó anteriormente.

En cuanto a las especies de aves terrestres, la infección por virus de influenza A juega un papel determinante que tiene repercusiones no solo desde el punto de vista de la salud de las aves, sino desde el punto de vista económico, debido al impacto representado por el efecto negativo sobre los parámetros productivos, además de aquel que resulta por constituirse en una barrera arancelaria que afecta el comercio internacional de productos y subproductos derivados de esta industria, sumado a el potencial zoonótico que pueda implicar la circulación de estos agentes en poblaciones humanas (6,8,30,34).

Relación virus-huésped

Existen diferentes aspectos que deben considerarse en la relación virus-huésped para los virus de influenza, dentro de los cuales es fundamental la relación que existe entre la presencia y conformación específica de receptores de ácido siálico en la superficie de las células del tracto respiratorio, la cual determinará una predilección por la unión a receptores de ácido siálico del tipo $\alpha 2,3$ neuramínico en el caso de virus de influenza aviar y para virus de influenza humana y de otros mamíferos una predilección por receptores del tipo $\alpha 2,6$ neuramínico (25, 27). Lo anterior fue la base fundamental por la cual tradicionalmente se asignó al cerdo la capacidad de actuar como un “vaso mezclador” de virus de influenza debido a que presentan en su tracto respiratorio receptores de ambos tipos, lo cual hace posible la infección con virus tanto de origen aviar como humano pudiéndose generar, como resultado de un reordenamiento genético, virus capaces de infectar un rango de huéspedes más amplio, incrementando así el riesgo para la población humana (Figura 3). Sin embargo, estudios recientes han demostrado que al igual que en el cerdo, al-

gunas especies de aves presentan ambos tipos de receptores, por lo cual pueden infectarse con virus de origen tanto aviar como de mamíferos y participar en procesos similares de reordenamiento genético de virus de influenza representando por tanto un riesgo similar en la generación de virus con características nuevas. Lo anterior resalta la importancia de estudiar aspectos relacionados no solo con las características biológicas y moleculares de los virus de influenza, su ecología y epidemiología, sino también aquellos relacionados con diferentes huéspedes y su papel en el ciclo de la infección por virus de influenza.

Dentro de los aspectos determinantes en la relación virus-huésped para los virus de influenza A, es necesario mencionar el papel que juegan las dos proteínas de superficie que posee el virión, la Hemaglutinina (HA) y la Neuraminidasa (NA) (Figura 1), las cuales además de ser determinantes antigénicos son las responsables primarias de la interacción virus-hospedador y por tanto juegan un papel importante en la restricción del rango de huéspedes susceptibles a la infección por el virus de influenza (4,5,12,22, 23). Basándose en las características de estas dos proteínas los virus de influenza tipo A se subtipifican, reconociéndose a la fecha la existencia de 16 subtipos de HA y 9 subtipos de NA, que circulan dentro de las poblaciones de aves silvestres acuáticas. Adicionalmente, recientemente se han reportado los subtipos H17N10 y H18N11 (*influenza-like*) en murciélagos (49), cuyo papel e importancia en el mantenimiento del ciclo de infección por virus de influenza aún está por determinar.

Virus de Influenza A, un virus con potencial pandémico

Basados en lo mencionado anteriormente y teniendo en cuenta las características del virus de la influenza A, no podemos dejar pasar por alto su papel como virus pandémico y los eventos pre-

sentados a lo largo del siglo XX, comenzando por la primera pandemia ocurrida en 1918, conocida como la “Gripe Española”, ocasionada por un virus de influenza A del tipo H1N1 de origen aviar. Uno de los aspectos relevantes en relación con éste virus es que se postula que sin sufrir un proceso de rearreglo, evolucionó de tal forma que pudo infectar células humanas y adaptarse adquiriendo la capacidad de transmitirse de manera eficiente de persona a persona, encontrando una población completamente susceptible y ocasionando en consecuencia la primera pandemia por virus de influenza. Evento que marcó un hito en la historia de la virología y de la salud pública y que ocasionó la muerte a más de 20 millones de personas alrededor del mundo (41,48). Posteriormente ocurrieron las pandemias de 1957 y 1968, que tuvieron un menor impacto y fueron de menor severidad que la primera, siendo ocasionadas por virus de influenza A del tipo H2N2 y H3N2 respectivamente, los cuales se considera fueron producto de un proceso de rearreglo genético entre virus de influenza A (48).

El siguiente evento importante ocurre en el siglo XXI, y se relaciona con la pandemia de 2009, ocasionada por un virus del subtipo H1N1 que presenta características únicas, ya que posee un genoma mixto que involucra componentes virales de origen porcino, aviar y humano (9,33,38). Las consecuencias de la aparición del virus pandémico de 2009, que encontró una población humana y animal susceptible, sin memoria inmunológica previa a éste virus en particular y por tanto desprotegidas, ha traído como consecuencia el surgimiento de virus de influenza con nuevos rearreglos los cuales involucran, además de genes provenientes del virus causante de la pandemia de 2009, componentes de otros virus de influenza provenientes tanto de cerdos como de humanos, aumentando así la diversidad de virus de influenza presentes en la naturaleza en este momento (2,5,6,11,12,30,31,48).

Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente la complejidad que rodea a éste agente viral y las múltiples preguntas por contestar relacionadas con los mecanismos que rodean el comportamiento del virus mismo y de la interacción virus-huésped, lo cual señala la necesidad de conocer no solo las características biológicas y moleculares que poseen los virus de influenza que circulan actualmente en poblaciones tanto animales como humanas en diferentes partes del mundo, analizando aspectos relacionados tanto con el huésped como con el virus que puedan favorecer la generación de virus de influenza con nuevas características, de manera que esta información pueda ser utilizada en el diseño de programas de contingencia y de control de infecciones por virus de influenza que abarquen no solamente especies domésticas y al humano, sino que involucren factores ambientales, ecológicos y el papel que la fauna silvestre pueda jugar en el ciclo eco-biológico y en el mantenimiento de la infección por virus de influenza en diferentes escenarios, diferentes entornos y como partícipes en nuevos focos de la enfermedad, ya sea como reservorios, huéspedes o especies amenazadas como resultado de la infección.

Influenza ejemplo de un agente bajo el concepto de una salud

Aunque solo recientemente se ha reconocido como una estrategia real el manejo de enfermedades bajo el concepto de una salud (“One Health”), en el caso de la influenza ha sido un proceso que se ha desarrollado a través del tiempo, fomentado en parte por la ocurrencia de las diferentes pandemias y epidemias que han obligado a mirar la enfermedad con un enfoque universal e involucrar profesionales de la medicina humana, medicina veterinaria, trabajadores del sector salud, del sector agropecuario, así como productores, con la participación de entidades públicas y privadas, fortale-

ciendo el trabajo inter y trasdisciplinario y aunando esfuerzos en búsqueda de soluciones o al menos de un mejor entendimiento en el manejo y control de esta enfermedad .

La infección por virus de influenza como una amenaza para la salud humana se ve favorecida en condiciones o ambientes donde se presenta una interacción estrecha con aves, cerdos, equinos, caninos y más recientemente con murciélagos (49). Dada la importancia del renglón avícola y porcícola dentro de la economía nacional, así como la interacción necesaria y permanente humano-animal que existe en estos sistemas productivos en particular, se hará referencia a aspectos relevantes de la infección por virus de influenza que involucran una o más de estas especies.

En el caso de las aves, la infección por virus de influenza puede presentarse particularmente de dos formas. Aunque la mayoría de subtipos de virus de influenza que infectan a las aves presentan características de baja patogenicidad, asociándose como consecuencia a un cuadro clínico con signos respiratorios leves o incluso inexistentes en las aves infectadas. Sin embargo, para el caso particular de los subtipos H5 y H7, además de los virus de baja patogenicidad, existen virus de alta patogenicidad de estos subtipos, los cuales son responsables de una enfermedad sistémica, generalizada, con tasas de morbilidad y mortalidad muy altas en las aves. En términos del riesgo de que un virus de influenza aviar sea el origen de una posible pandemia, fue evidente como resultado de la aparición del virus del tipo H5N1 de alta patogenicidad que ocurrió en Hong Kong y prendió las alarmas en 1997, generándose una gran preocupación al establecerse que este virus tenía la habilidad de infectar al humano. A pesar de que en algunos casos éste virus se puede transmitir de persona a persona y de que se diseminó rápidamente en Asia, no fue capaz

de generar una pandemia. Sin embargo la alarma desatada, promovió la creación de medidas de contingencia tanto en medicina humana como veterinaria; así mismo se reconoció el papel que juegan las aves de traspatio en la transmisión, la cual se puede ver favorecida por el estrecho contacto que puede darse entre humanos y aves en los mercados de aves vivas o con aves de pelea. Igualmente evidenció la necesidad de esclarecer interrogantes relacionados con los patrones migratorios de aves acuáticas silvestres y comportamientos socioeconómicos en humanos que pueden tener relación con patrones de transmisión de los virus de influenza aviar (14,26,40). A pesar de no ocasionar una infección con características pandémicas, el hecho de que por ejemplo entre 2003 y 2015 se reportaran más de 700 casos en humanos, 60% fatales, amerita un seguimiento y vigilancia permanente frente a éste y otros virus de influenza aviar con capacidad de infectar al humano (7).

De otra parte, el virus de influenza aviar del tipo H5N1 se ha propagado y ha mostrando propiedades excepcionales por generar infección natural en diversas especies de animales tanto domésticos como salvajes, incluyendo tigres, leopardos perros y gatos; también se ha detectado en burros, cerdos y civetas y experimentalmente puede infectar ratones, monos, bovinos, hurones y zorros (1,24,28,37,43,47), mostrando una vez más el potencial que tiene el virus de influenza de ampliar su rango de huéspedes susceptibles.

Más recientemente, en el 2014, un virus del subtipo H5N6 produjo su primer caso en China y causa preocupación nuevamente puesto que es producto de la reorganización de virus H5N1; posterior a esto continúan apareciendo casos esporádicos y fatales paralelamente a la presentación de brotes altamente patógenos y contagiosos en aves en China, Korea y Japón (35).

Los virus de influenza del subtipo H5 han continuado reorganizándose y evolucionando. Recientemente surgió la combinación H5N8, siendo un virus con características de alta patogenicidad en aves y una participación comprobada de las aves migratorias en la diseminación del mismo, lo que implica que si el virus del tipo H5N8 es capaz de cruzar la barrera interespecie al humano, se diseminaría de una manera rápida globalmente a través de las rutas migratorias (29). Por lo tanto, aunque aún no ha ocasionado el primer caso de infección en humanos, representa un riesgo potencial por su distribución geográfica cada vez más amplia, además de la incrementada incidencia y virulencia con que se presenta en aves silvestres (13).

En cuanto a los virus de influenza aviar del subtipo H7, se evidencia la infección en humanos con virus de éste subtipo, como resultado de la transmisión por contacto directo con aves infectadas con virus del subtipo H7N9 en 2013. Este virus se originó a partir de un virus de influenza de baja patogenicidad proveniente de aves silvestres, el cual eventualmente se convirtió en uno de alta patogenicidad que pudo infectar al humano. A partir de entonces el virus es endémico en China donde se considera una zoonosis generalizada y tiene un comportamiento estacional (17) llegando en 2017 a encabezar la lista en los reportes de casos de infección en humanos por virus de Influenza aviar (World Health Organization, 2016 Influenza at the human-animal interface Summary and assessment, 20 July to 3 October 2016). La preocupación con respecto al virus de influenza aviar del tipo H7N9 (51) se basa en la amplia distribución y número creciente de casos reportados, el aumento en la contaminación de los ambientes involucrados, el recrudecimiento de los casos desde diciembre de 2016 y su potencial riesgo de reorganización con virus de influenza estacional humana o con virus de influenza aviar del tipo H5 (European Centre for Disease Prevention

and Control, 2017. Human infection with avian influenza A(H7N9) virus – fifth update, 27 February 2017).

A finales de los 80's otro virus de influenza aviar, en este caso el subtipo H9N2, llama la atención nuevamente, ya que aunque se comporta como un virus de baja patogenicidad para las aves y es endémico en China, donde se presentan casos frecuentes en humanos (World Health Organization, 2016 Influenza at the human-animal interface Summary and assessment, 20 July to 3 October 2016), posee características que podrían conferirle potencial como virus pandémico, puesto que comparte genes con virus de los subtipos H5N1 (17,19). Con respecto a éste último, el primer caso en humanos relacionado con el subtipo H10N8 y que resultó ser fatal, ocurrió en 2013, posterior a esto sólo se ha presentado otro caso cuya presentación fue moderada. Sin embargo, ésta y otras situaciones similares no pueden pasar desapercibidas y deben ser consideradas como señales de alerta que ameritan su consideración.

En el caso de los cerdos, el virus de la influenza está involucrado en el complejo respiratorio, siendo los subtipos H1N1, H3N2 y H1N2 los más comunes y los de mayor significado patológico para el cerdo (39). Históricamente, los primeros síntomas relacionados con influenza en cerdos fueron identificados en 1918, al mismo tiempo que se presentó la primera pandemia ocasionada por el subtipo H1N1 en humanos, observando que los brotes comenzaron en el cerdo o en humanos y se transmitían rápidamente del uno al otro (31), lográndose el aislamiento del virus de influenza por primera vez en 1931 a partir de cerdos y posteriormente en 1933 a partir de humanos.

En el siglo XX ocurren diferentes eventos relacionados con infecciones de tipo pandémico, con un impacto menor al de la primera pandemia, al tener una distribución geográfica más restringida y causar un número menor de fatalidades.

Sin embargo, en el presente siglo y de forma inesperada, un virus de influenza A del tipo H1N1 de características muy particulares causa la primera pandemia en 2009 (18). Lo particular del genoma del virus de influenza causante de ésta pandemia es que presenta una combinación de genes que nunca antes había sido identificada en cerdos u otras especies ya que incluye componentes de virus de influenza provenientes de cerdos (de linajes de América del Norte y de Euro-Asia), aves y humanos. Como resultado de lo anterior el virus encuentra una población susceptible y se disemina rápidamente causando infección tanto en cerdos como en humanos y extendiéndose posteriormente a otras especies

A raíz de esto y a pesar de que tradicionalmente se ha considerado un flujo de infección de virus de influenza del cerdo hacia el humano, la amplia diseminación y efecto de la introducción del virus del tipo H1N1pdm09 en poblaciones humanas y de animales, ha permitido demostrar que la transmisión de virus de influenza ocurre también a partir del humano hacia el cerdo y que además esto favorece la presentación de nuevos rearrreglos, haciendo aún más compleja la situación actual en cuanto al entendimiento y control de la infección por virus de influenza A.

En este contexto es necesario mirar la infección por virus de influenza en humanos bajo una nueva perspectiva. Si bien, de acuerdo con la información proveniente del CDC (Center for Disease Control and Prevention) en los Estados Unidos, se registran alrededor de 3-5 millones de casos de infección por virus de influenza en humanos ocasionando cerca de 300,000 – 500,000 muertes por año como consecuencia principalmente de casos de gripa estacional, a pesar de los múltiples esfuerzos y del gran número de investigaciones que se desarrollan en torno al virus de la influenza, aún no se conoce con precisión la magnitud del problema y no se ha podido llegar a

establecer un mecanismo de control y prevención eficiente y universal para la infección por virus de influenza. Además de los casos que resultan por la infección con virus de los subtipos H1N1 y H3N2 de origen humano, bajo circunstancias y condiciones específicas, los virus de Influenza pueden usar diferentes mecanismos con el fin de infectar nuevos huéspedes susceptibles dando origen a epidemias y/o pandemias.

Conclusiones

Influenza es una infección que nos compete a todos y que causa preocupación diariamente debido a la presentación de nuevos casos, ya sea localizados o distribuidos a lo largo del mundo, afectando diferentes huéspedes incluidos los humanos, aves, cerdos, caninos o equinos por mencionar solo algunos. Considerando como un factor de gran relevancia el rango de huéspedes susceptibles a infección por virus de influenza A, el reconocimiento en la última década de nuevos subtipos del virus (H17 y H18) en especies de murciélagos aumenta la preocupación, particularmente para países como el nuestro donde la riqueza y biodiversidad de especies silvestres amerita un análisis juicioso y profundo de las implicaciones que pueden tener en la eco-biología de éste agente ésta u otras especies aún por identificar como posibles hospedadores y/o reservorios del virus, en un mundo globalizado donde el cambio climático afecta los ecosistemas a diferentes niveles facilitando la introducción no solo de especies sino de microorganismos en áreas y nichos en los que anteriormente no se encontraban. El panorama se hace más complejo si vemos la influenza en este mismo contexto pero desde una perspectiva que contemple la expansión del sector agropecuario con sistemas de explotación intensivos y cada vez más demandantes para la producción de aves de corral y cerdos de producción, y cómo estas circunstancias se convierten en factores de riesgo para la aparición de virus de influenza capaces

de cruzar la barrera entre especies y adaptarse a poblaciones previamente no susceptibles, aumentando así la posibilidad de ocasionar nuevas pandemias y/o epidemias (3,16,20,32,36,46).

Si bien dentro de un programa de control para influenza en humanos, en el que se realizan grandes esfuerzos y se invierte gran cantidad de recursos para el desarrollo de vacunas con el fin de producir biológicos actualizados y eficientes para su prevención, los resultados son variables y frente a una pandemia resultan limitados ya que difícilmente se producirán a la velocidad necesaria y cubrirán las necesidades de la demanda frente a una situación a nivel mundial, esto asumiendo que se conocen las características antigénicas del virus que debe incluirse en la formulación de la vacuna en particular para que induzca una respuesta inmune protectora en la población susceptible.

Si miramos la misma situación pero para prevención en especies animales encontramos que los desafíos son aún mayores puesto que no ha sido posible hasta la fecha obtener una vacuna “universal” que permita su utilización para inducir respuesta inmune y protección contra los diferentes subtipos que existen del virus y más aún que anticipe los cambios que puedan surgir en el virus, caracterizado por su amplia variabilidad. Por tanto el éxito en la utilización de biológicos como mecanismo de control para infección por virus de influenza en poblaciones de animales, requiere igualmente del conocimiento previo y real del agente que ocasiona el problema y adicionalmente de un monitoreo y actualización permanente del mismo, siguiendo una estrategia similar a la utilizada para el diseño de la vacuna en humanos, buscando acercarse lo más posible y acertar en el antígeno a incluir para la producción de una vacuna que proteja contra el virus de desafío circulante.

En cuanto a la situación en el país, Colombia se declara libre de virus de influenza aviar y a pesar de que la infección está presente en cerdos, teniendo en cuenta las condiciones actuales, debemos ser conscientes de la necesidad de mantener un monitoreo permanente y de conocer las características de los agentes que circulan en nuestro medio, por tanto para este momento no se cuenta con los argumentos suficientes y necesarios que hagan recomendable la utilización de vacunación como medida de control primaria en animales. La naturaleza cambiante del virus de influenza, la densidad de población asociada a los sistemas de explotación intensivos, los costos de producción y las posibilidades de contribuir a generar nuevos cambios por la presión ejercida como consecuencia de la introducción y/o aparición de nuevos virus hace más complejo el panorama.

Además de los problemas de salud que se puedan presentar en humanos o poblaciones de animales, la influenza ocasiona preocupación y en oportunidades la percepción pública o la desinformación pueden tener consecuencias mayores para los sistemas productivos, como lo ocurrido en el año 2009 en nuestro país donde antes de que se reportaran casos de influenza en las granjas de cerdos, la disminución en la demanda de carne de cerdo, a causa de la alarma presentada por el virus de influenza A/H1N1 que generó temor en los consumidores, ocasionó grandes pérdidas económicas para los porcicultores, lo anterior a pesar de que el virus no se adquiere a través del consumo de carne de cerdo. Se requiere por tanto de un trabajo continuo de difusión y capacitación a diferentes niveles.

La amenaza es real y requiere de trabajo interdisciplinario, conjunto, a nivel local, nacional, e internacional. La influenza es problema de todos y como tal debe pensarse de manera global. La complejidad de este agente lleva al desconocimiento en muchos aspectos y muestra claramente la necesidad de des-

tinar recursos y esfuerzos encaminados al conocimiento del agente mismo, sus interacciones y distribución, al igual que para el desarrollo y actualización permanente de métodos y sistemas de diagnóstico y control que permitan estar alerta y detectar cambios o situaciones que su-

gieran la aparición de virus con características nuevas, mirando la infección y la enfermedad desde diferentes aspectos y con la participación de todos y cada uno de los actores involucrados, de manera que la influenza se entienda y se maneje bajo el concepto de una salud.

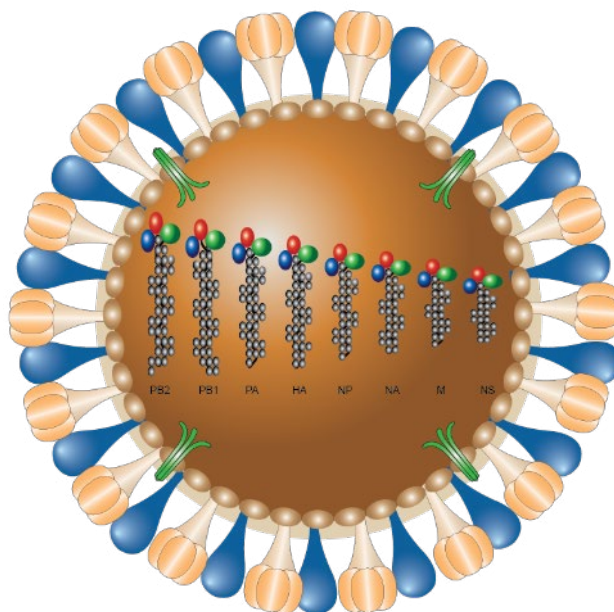


Figura 1: Representación esquemática del virus de influenza A¹ (Adaptado de Horimoto & Kawaoka, 2005)

1 Representación esquemática del genoma del virus de influenza A. Se muestra la organización del genoma ARN de ocho segmentos: 1, PB2: polimerasa básica 2; 2, PB1: polimerasa básica 1; 3, PA: polimerasa ácida; 4, HA: hemaglutinina; 5, NP: nucleoproteína; 6, NA: neuraminidasa; 7, M: proteína de matriz; 8, NS: proteína no estructural.

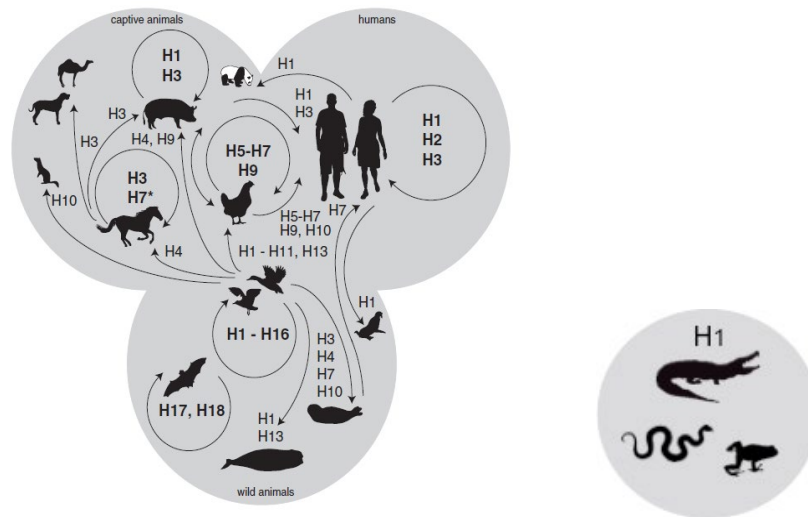


Figura 2. Rango de huéspedes susceptibles a infección por virus de influenza A
Tomado de: Short *et al* 2015 *One Health* 1:1–13

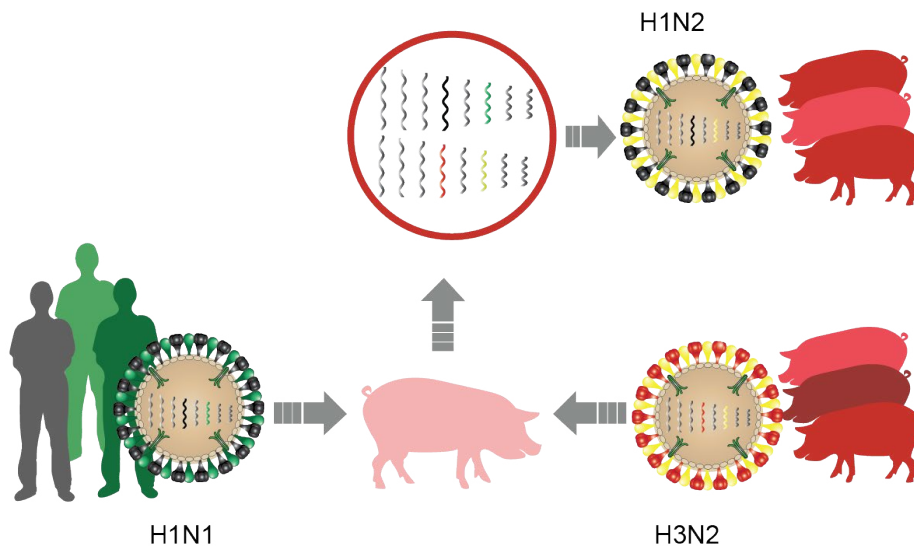


Figura 3: *Shift* o rearreglo (*reassortment*)² (Adaptado de Sandbutle et al, 2015)

2 Representación gráfica del mecanismo de variación asociado al *Shift* o *reassortment* durante un proceso de co-infección con un subtipo H1N1 de origen humano y un subtipo H3N2 de origen porcino, resultando en la generación de una cepa H1N2 capaz de ser transmitida a los cerdos

Referencias recomendadas

1. Abdel-Moneim AS, Abdel-Ghany AE, Salama AS. 2010. Isolation and characterization of highly pathogenic avian influenza virus subtype H5N1 from donkeys. *J. Biomed. Sci.* 17, 25
2. Abdussamad, J. & Aris-Brosou, S., 2011. The nonadaptive nature of the H1N1 2009 Swine Flu pandemic contrasts with the adaptive facilitation of transmission to a new host. *BMC evolutionary biology*, 11, p.6
3. Alirol E., et al, (2011), Urbanisation and infectious diseases in a globalised world. *The Lancet, Infectious Diseases*, Volume 11, Issue 2, February 2011, Pages 131–141.
4. Al-Majhdi, F.N., 2008. Structure of the Sialic Acid Binding Site in Influenza A Virus: Hemagglutinin. *Journal Of Biological Sciences*, 7(1), pp.113–122.
5. Boni, M.F. et al., 2012. No evidence for intra-segment recombination of 2009 H1N1 influenza virus in swine. *Gene*, 494(2), pp.242–245.
6. Brockwell-Staats, C., Webster, R. G., & Webby, R. J. (2009). Diversity of influenza viruses in swine and the emergence of a novel human pandemic influenza A (H1N1). *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 3(5), 207–213.
7. Centre for Disease Prevention and Control. 2015. Highly Pathogenic Asian Avian Influenza A (H5N1) in People.
8. Chan, J. F.-W., To, K. K.-W., Tse, H., Jin, D.-Y. & Yuen, K.-Y. Review: Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends Microbiol.* 21, 544–555 (2013).
9. Cheng V.C.C., To K.K.W., et al., 2012. Two Years after Pandemic Influenza A/2009/H1N1: What Have We Learned? *Clinical Microbiology Reviews* p. 223–263
10. Chen H, Yuan H, Gao R, Zhang J, Wang D, Xiong Y, ... & Zou, S, Fan G, Yang F, Li X, Zhou J, Zou S, Yang L, Chen T, Dong L, Bo H, Zhao X, Zhang Y, Lan Y, Bai T, Dong J, Li Q, Wang S, Zhang Y, Li H, Gong T, Shi Y, Ni X, Li J, Zhou J, Fan J, Wu J, Zhou X, Hu M, Wan J, Yang W, Li D, Wu G, Feng Z, Gao GF, Wang Y, Jin Q, Liu M, Shu Y. 2014. Clinical and epidemiological characteristics of a fatal case of avian influenza A H10N8 virus infection: a descriptive study. *The Lancet*, 383(9918), 714-721.
11. Christman, M.C. et al., 2011. Pandemic (H1N1) 2009 virus revisited: An evolutionary retrospective. *Infection, Genetics and Evolution*, 11(5), pp.803–811.
12. Ducatez, M. F., Hause, B., Stigger-Rosser, E., Darnell, D., Corzo, C., Juleen, K., ... Webby, R. J. (2011). Multiple reassortment between pandemic (H1N1) 2009 and endemic influenza viruses in pigs, United States. *Emerging Infectious Diseases*, 17(9), 1624–1629.
13. EFSA AHAW Panel (EFSA Panel on Animal Health and Welfare), More S, Bicout D, Bøtner A, Butterworth A, Calistri A, Depner K, Edwards S, Garin-Bastuji B, Good M, Gortazar Schmidt C, Michel V, Miranda MA, Saxmose Nielsen S, Raj M, Sihvonen L, Spoolder H, Thulke HH, Velarde A, Willeberg P, Winckler P, Adlhoch C, Baldinelli F, Breed A, Brouwer A, Guillemain M, Harder T, Monne I, Roberts H, CortinasAbrahantes J, Mosbach-Schulz O, Verdonck F, Morgado J and Stegeman A. Urgent request on avian influenza. *EFSA Journal* 2017;15(1):4687, 32 pp.
14. Fang L-Q., de Vlas SJ., et al., 2008. Environmental factors contributing to the spread of H5N1 avian influenza in main land China. *Plos ONE* 3(5)
15. Ferguson, L. et al., 2015. Influenza D virus infection in Mississippi beef cattle. *Virology*, 486, pp.28–34.
16. Fuller T.L, et al, (2013), Predicting Hotspots for Influenza Virus Reassortment. *Emerging Infectious Disease*. 2013 April; 19(4): 581–588.
17. Gao R, Cao B, Hu Y, Feng Z, Wang D, Hu W, Chen J, Jie Z, Qiu H, Xu K, Xu X, Lu H, Zhu W, Gao Z, Xiang N, Shen Y, He Z, Gu Y, Zhang Z, Yang Y, Zhao X, Zhou L, Li X, Zou S, Zhang Y, Li X, Yang L, Guo J, Dong J, Li Q, Dong L, Zhu Y, Bai T, Wang S, Hao P, Yang W, Zhang Y, Han J, Yu H, Li D, Gao GF, Wu G, Wang Y, Yuan Z, Shu Y. 2013. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *New Engl J Med* 368(20), 1888-1897.
18. Garten, R., Davis, C. T., Russell, C., Shu, B., Lindstrom, S., Balish, A., ... Cox, N. J. (2009).

- Antigenic and Genetic Characteristics of the Early Swine-origin 2009 A(H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans. *Science*, 325(5937), 197–201.
19. Guan Y, Shortridge KF, Krauss S, Webster RG. 1999. Molecular characterization of H9N2 influenza viruses: Were they the donors of the “internal” genes of H5N1 viruses in Hong Kong? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96 (1999), pp. 9363-9367
 20. Hamilton K. (2011), Global cooperation in countering emerging animal and zoonotic diseases, World Organization for Animal Health – OIE.
 21. Hause BM, Collin EA, Liu R, Huang B, Sheng Z, Lu W, Wang D, Nelson EA, Li F. 2014. Characterization of a novel influenza virus in cattle and Swine: proposal for a new genus in the Orthomyxoviridae family. *MBio* 5, e00031–14
 22. Hu, W., 2010. Novel host markers in the 2009 pandemic H1N1 influenza a virus. *Journal of Biomedical Science and Engineering*, 3(6), pp.584–601.
 23. Jourdain, E. et al., 2011. The pattern of influenza virus attachment varies among wild bird species. *PLoS ONE*, 6(9), pp.4–7.
 24. Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, Fouchier RA, Amonsin A, Payungporn S, Noppornpanth S, Wattanodorn S, Theambooniers A, Tantilertcharoen R, Pattanarangsarn R, Arya N, Ratanakorn P, Osterhaus DM, Poovorawan Y. 2004. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg. Infect. Dis.* 10:2189-2191
 25. Kimble B, Ramirez Nieto G, Perez DR. Characterization of influenza virus sialic acid receptors in minor poultry species. *Virol J.* 2010 Dec 9;7(1):365.
 26. Kerkhove M.D., Mumford E., Highly Pathogenic Avian Influenza (H5N1): Pathways of Exposure at the Animal–Human Interface, a Systematic Review. *PLoS One*. 2011; 6(1).
 27. Kuiken T, Holmes EC, McCauley J, Rimmelzwaan GF, Williams CS, Grenfell BT. 2006. Host species barriers to influenza virus infections. *Science* 312, 394–397
 28. Lu X, Edwards LE, Desheva JA, Nguyen DC, Rekstin A, Stephenson I, Szretter K, Cox NJ, Rudenko LG, Klimov A, Katz JM. 2006. Cross-protective immunity in mice induced by live-attenuated or inactivated vaccines against highly pathogenic influenza A (H5N1) viruses. *Vaccine* 24:6588-6593.
 29. Lycett S, Bodewes R, Pohlmann A, Banks J, Bányai K, Boni M, Bouwstra R, Breed A, Brown I, Chen H, Dán A, DeLiberto T, Diep N, Gilbert M, Hill S, Ip H, Ke C, Kida H, Killian M, Koopmans M, Kwon J, Lee D, Lee Y, Lu L, Monne I, Pasick J, Pybus O, Rambaut A, Robinson T, Sakoda Y, Zohari S, Song C, Swayne D, Torchetti M, Tsai H, Fouchier R, Beer M, Woolhouse M, Kuiken T. 2016. Role for migratory wild birds in the global spread of avian influenza H5N8. *Science*, 354(6309), 213-217.
 30. Ma, W., Kahn, R. E., & Richt, J. a. (2008). The pig as a mixing vessel for influenza viruses: Human and veterinary implications. *Journal of Molecular and Genetic Medicine : An International Journal of Biomedical Research*, 3(1), 158–166.
 31. Ma, W., Lager, K. M., Vincent, A. L., Janke, B. H., Gramer, M. R., & Richt, J. A. (2009). The Role of Swine in the Generation of Novel Influenza Viruses, 56, 326–337.
 32. McMichael A.J., et al, (2007), Food, livestock production, energy, climate change, and Health. *Energy and Health* DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61256-2.
 33. Martirosyan L., Paget W.J., et al., (2012), The community impact of the 2009 influenza pandemic in the WHO European Region: a comparison with historical seasonal data from 28 countries. *BMC Infectious Diseases*, 12:36.
 34. Messenger, A.M., Barnes, A.N. & Gray, G.C., 2014. Reverse Zoonotic Disease Transmission (Zooanthroponosis): A Systematic Review of Seldom-Documented Human Biological Threats to Animals B. S. Schneider, ed. *PLoS ONE*, 9(2), p.e89055.
 35. Mok C, Da Guan W, Liu X, Lamers M, Li X, Wang M, Zhang T, Zhang Q, Li Z, Huang J, Lin J, Zhang Y, Zhao P, Lee HH, Chen L, Li YM, Peiris J, Chen R, Zhong N, Yang Z. 2015. Genetic Characterization of Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N6) Virus, Guangdong, China. *Emerg Infect Dis*, 21(12), 2268-2271.
 36. Morens M.D, et al, (2013), Emerging Infectious Diseases: Threats to Human Health and Global Stability. *PLoS Pathogens* 9(7).
 37. Murphy BR, Hinshaw VS, Sly DL, London WT, Hosier NT, Wood FT, Webster RG, Chanock RM. 1982. Virulence of avian influenza A viruses for squirrel monkeys. *Infect. Immun.* 37:1119-1126.

38. Neumann G., Kawaoka Y., 2012. The First Influenza Pandemic of the New Millennium. *Influenza Other Respi Viruses*; 5(3): 157–166.
39. Nicholson, K.G., Wood, J.M., & Zambon, M., 2003. *Influenza*. *Lancet*; 362:1733-1745.
40. Ortiz-Rodriguez, M. P, G-C. Ramirez-Nieto, & L.C. Villamil-Jimenez. "The role of animal reservoirs in social-environmental landscapes: remarks for the control of avian influenza and preparedness for pandemics. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 35 (3) Pluritematic issue of the OIE Scientific and Technical Review, 2016
41. Oshitani H., et al, (2008), Major Issues and Challenges of Influenza Pandemic Preparedness in Developing Countries. Volume 14, Number 6, *Emerging Infectious Disease – Center for Disease Control and Prevention United States of America*.
42. Quast, M. et al., 2015. Serological evidence for the presence of influenza D virus in small ruminants. *Veterinary microbiology*, 180(3–4), pp.281–285.
43. Robertson SI, Bell DJ, Smith GJ, Nicholls JM, Chan KH, Nguyen DT, Tran PQ, Streicher U, Poon LL, Chen H, Horby P, Guardo M, Guan Y, Peiris JS. 2006. Avian influenza H5N1 in viverrids: implications for wildlife health and conservation. *Proc. Biol. Sci.* 273:1729-1732.
44. Rongbao Gao., Bin Cao ., et al., 2013. Human Infection with a Novel Avian Origin Influenza A (H7N9) Virus: *The New England Journal of Medicine*. *N Engl J Med* 2013; 368:1888-97.
45. Shelton H., Talavera-Ayora G ., 2011. Receptor Binding Profiles of Avian Influenza Virus Hemagglutinin Subtypes on Human Cells as a Predictor of Pandemic Potential. *J. Virol.* 85(4):1875.
46. Slingenbergh J., et al, (2004), Ecological sources of zoonotic Diseases, *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* 2004, 23 (2), 467-484
47. Songserm T, Amonsin A, Jam-on R, Sae-Heng N, Meemak N, Pariyothorn N, Payungporn S, Theamboonlers A, Poovorawan Y. 2006. Avian influenza H5N1 in naturally infected domestic cat. *Emerg. Infect. Dis.* 12:681-683.
48. Taubenberger, J. K., & Kash, J. C. (2010). Influenza Virus Evolution, Host Adaptation, and Pandemic Formation. *Cell Host & Microbe*, 7(6), 440–4.
49. Tong, S. et al. A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 4269–74 (2012).
50. Tscherne D.M ., Garcia-Sastre A ., 2011. Virulence determinants of pandemic influenza viruses *J. Virol.* 2011, 85(4):18
51. Uyeki Timothy M, Cox Nancy J. (2013) Global Concerns Regarding Novel Influenza A (H7N9) virus infection. *The New England Journal of Medicine*. *N Engl J Med* 2013; 368: 1251-5.