

Artículo reseña

AMENAZAS Y OPORTUNIDADES DE REDUCCIÓN DE RIESGOS POR VIRUS INFLUENZA EN LA INTERFASE ANIMAL HOMBRE

P. Alfonso

Dirección de Salud y Producción Animal, Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA), Apartado 10, San José de las Lajas, La Habana, Cuba. Correo electrónico: alfonso@censa.edu.cu

RESUMEN: Los virus influenza de origen animal amenazan la humanidad por la ocurrencia de zoonosis y ocasionalmente por la emergencia de pandemias, como los tres eventos ocurridos el pasado siglo, cada uno de los cuales ocasionó millones de muertes. Actualmente se asiste a otra pandemia que, en menos de cuatro meses, se ha difundido a 174 países y territorios en todos los continentes, generando más de doscientos diez mil casos, aunque con una letalidad total del 0.89%. Este último evento coexiste con otras amenazas por virus influenza de implicaciones para la salud pública que pudieran agravarlo o cuando menos sucederlo. La identificación de peligros es el paso inicial e imprescindible para la planificación de la reducción de riesgos. Determinadas prácticas de manejo, entre otras le han posibilitado a los virus influenza establecerse en determinadas especies animales y eventualmente causar infecciones de variable gravedad en humanos. Se identifican como amenazas por estos virus en la interfase animal hombre los subtipos aviares H5N1, H7 y H9N2, así como aislados de origen porcino. Se valoran oportunidades de reducción de riesgo consistentes en medidas técnico organizativas para la crianza, los métodos de vigilancia y notificación, y la educación sanitaria, entre otras. Los riesgos que entraña para la salud pública, la evolución de virus influenza en aves y cerdos, con posibilidades de infección y establecimiento en la población humana, demandan el aumento de las exigencias regulatorias en bioseguridad de la crianza animal y el perfeccionamiento de la vigilancia y notificación.

(Palabras clave: peligro; análisis de riesgo; virus influenza; zoonosis; pandemia)

THREATS AND RISK REDUCTION OPPORTUNITIES BY INFLUENZA VIRUSES AT THE ANIMAL HUMAN INTERFACE

ABSTRACT: Animal influenza viruses threaten humans due to zoonosis and occasionally producing pandemics, such as those three occurred in the last century, each of which caused millions of human deaths. Currently another pandemic has spread to 174 countries or territories over the world in less than four month, infecting more than two thousand individuals with a case fatality rate of 0.89%. This event concurs with other threats for influenza viruses that could either worsening it or at least substitute it. Hazard identification is the initial task for planning risk mitigation. Husbandry practices among others have resulted in the establishment of these viruses in several animal species and occasionally infect humans with a variable spectrum of severity. Main threats among avian strains are H5N1, H7 and H9N2, whereas swine influenza viruses are also considered. Opportunity for risk mitigation are judged deals with both technical and organization measures for raising animals, surveillance and notification strategies, and sanitary education, among others. Risks for human health associated to influenza virus evolution in avian and swine, demands firm regulatory exigencies on biosecurity of animal operations and the improvement of surveillance and notification efforts.

(Key words: hazard; risk analysis; virus influenza; zoonosis; pandemic)

INTRODUCCIÓN

Diversos problemas en la interfase animal-hombre cobran cada vez más atención en la comunidad médica y científica, a la vez que sustentan el concepto: “*una sola medicina, una salud*”, referido al vínculo existente entre las enfermedades de los animales y la salud pública (1, 2). En este contexto se destaca que de las 1415 enfermedades infecciosas conocidas por la medicina moderna, el 60% de sus agentes causales tienen origen en animales y un 75% para el caso de las emergentes (3). Simultáneamente, más del 20% de la producción mundial de los animales para consumo se pierde por enfermedades infecciosas, lo cual también impacta en la salud pública por la sustracción de valiosas fuentes de proteínas de la alimentación humana (2).

Otro elemento de vulnerabilidad global, está dado por el marcado carácter transfronterizo de las enfermedades emergentes (1). Así, el coronavirus causal del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) fue considerado la causa de la epidemia más grave del siglo por la combinación de letalidad (9.51%) y capacidad de difusión que generará 8045 casos en 27 países en apenas siete meses del 2003 (4). Sin embargo, los virus influenza se destacan como amenazas de pandemia con tres eventos de alta letalidad el pasado siglo por diferentes subtipos: H1N1, en 1918; H2N2 en 1957 y H3N2 en 1968 (5). Otra pandemia por H1N1, declarada el 11 de junio de 2009 (6) desde sus fases epidémicas a finales de abril al 12 de agosto acumula más de 210 mil casos de infección oficialmente notificados, distribuidos en 175 países y territorios dependientes, con una letalidad total del 0.89% (7). Los casos se limitan a los confirmados por laboratorio por lo cual se consideran subestimados desde el inicio del proceso (8) y actualmente por la imposibilidad de confirmación de todos los casos probables de acuerdo a la evolución de la pandemia.

La emergencia del virus pandémico influenza A H1N1/2009 ha constituido cierta sorpresa, ya sea por su aparición repentina (5) como por la orientación previa de los preparativos antipandémicos, básicamente enfocados al subtipo H5N1 de influenza aviar de origen asiático. La sorpresa es relativa si se tiene en cuenta que el virus precursor filogenéticamente más cercano al H1N1/2009 ha circulado por más de 10 años en cerdos (9) e incluso, infectado a humanos en varias ocasiones (8,10) como nueva recombinación de un aislado precedente con triple reacondo genético.

La identificación de peligros se considera el paso inicial e imprescindible para la planificación de la re-

ducción de riesgos (11). De acuerdo con lo anterior es de interés considerar que la actual pandemia coexiste con otras amenazas por virus influenza de implicaciones para la salud pública (12, 13, 14) que pudieran agravarla o cuando menos sucederla, mientras se mantengan activas. En este trabajo se identifican peligros por virus influenza en la interfase animal-hombre y se valoran oportunidades de reducción de los riesgos a ellos asociados.

Transmisión interespecies de virus influenza tipo A

El conocimiento de los mecanismos de transmisión interespecies, como alternativa de mantenimiento de los microorganismos en la naturaleza y patogenicidad potencial para otros hospederos, es importante para identificar peligros y planificar estrategias de reducción de los riesgos asociados. De los virus influenza A se conocen 16 distintos subtipos de hemoaglutinas (H) y nueve de neuroaminidasas (N), de los cuales limitadas combinaciones han sido aisladas de los mamíferos y muchas menos han establecido linaje (12). En cambio, todos los subtipos conocidos han sido identificados en las aves, en casi todas las combinaciones posibles, por lo cual se les considera el principal reservorio de virus influenza para otras especies, incluida la humana (15).

La evolución y adaptación de virus influenza ocurre fundamentalmente por acumulación de mutaciones puntuales conocidas como *drift* antigénico o un mecanismo más complejo de intercambio de genes entre dos virus influenza diferentes, que resulta en reacondo antigénico y se conoce como *shift* (16). Es de destacarse que una o dos mutaciones a nivel de aminoácidos en la H de virus aviares pueden ser suficientes para un *shift* que origine un virus pandémico (17). Para el éxito de la transmisión interespecies de virus influenza, se considera importante el reacondo genético (12), aunque como fuerzas evolutivas también se reconoce la presión de selección de variantes cuando el virus entra en el nuevo hospedero (18, 17).

Aunque se reconocen importantes restricciones para el rango de hospedero de los virus influenza (19, 17, 15), la replicación viral activa permite refinar interacciones con nuevos hospederos (18, 20) y si no establecerse en la nueva especie, al menos infectarla; en ocasiones con graves consecuencias (21, 16). Las cepas H3N2, de origen humano y la H1N1, de origen aviar que actualmente causan epidemias en cerdos, circulaban en esta especie varios años antes de que adquirieran patogenicidad y capacidad para transmitirse fácilmente (18). Por otra parte, los primeros aislados de los virus pandémicos H2N2/1957 y

H3N2/1968, así como los H1 de la epizootia de influenza porcina por virus H1 similares a aviares, muestran una evolución del receptor de unión al sialoligosacárido de posición α 2-3 a α 2-6, que demuestra que el cambio de afinidad se adquiere poco después de la introducción en la nueva especie (17).

La panzootia por el subtipo H5N1 de origen asiático le ha posibilitado a este linaje viral encontrarse con alta diversidad de nuevos hospederos y adquirir mutaciones que representan ventajas patogénicas en una o más especies (12). También se documenta transmisión de virus intactos desde aves a diversas especies (9, 22), en ocasiones con capacidad de transmisión sostenida en algunas de ellas, como los felinos (23). Incluso en caninos, considerados refractarios a la infección con virus influenza (12), se documentan casos de transmisión natural directa de virus de influenza aviar tanto con el subtipo H5N1 (23) como con el H3N2, con transmisión sostenida con el segundo (24). En el perro también se ha documentado infección y transmisión con H3N8 de origen equino (24) La demostración de infección con virus de influenza en estas especies, entre otras (18, 23), que se suelen criarse como mascotas en estrecha convivencia con el hombre es también de importancia, al menos como potencial fuente de zoonosis.

El reciente aumento de la frecuencia de infecciones por virus influenza A en especies diferentes de las clásicas, puede ser consecuencia del perfeccionamiento de los sistemas de vigilancia y notificación, un real aumento en la transmisión interespecies como resultado de la activa multiplicación del virus o la combinación de ambos factores. La ampliación del rango de hospederos de un patógeno es un elemento que, sin dudas, adiciona complejidad a cualquier programa de vigilancia y control. Por otra parte, cualquier reservorio supone posibilidades adicionales de mantenimiento del virus en la naturaleza desde el cual pudiera infectar al hombre aunque no sea de forma directa y constituir amenazas en la interfase animal hombre.

Identificación de amenazas en la interfase animal hombre

Los virus influenza se destacan por su potencial pandémico, ya sea por la biodiversidad propia de los virus ARN, los cuales no corrigen los errores que cometen durante la replicación como por la naturaleza segmentada de su genoma (15, 20) que le ofrece adicionales posibilidades de evolución rápida. Las amenazas de infección de humanos con virus influenza tipo A procedentes de animales pueden tener dos niveles de impacto, el zoonótico que puede ser de

alta gravedad para el individuo, aunque no inmediata para la población humana, y el pandémico con afectación tanto individual como poblacional.

Los virus influenza A que han establecido linaje en los humanos se limitan a los subtipos H1, H2 y H3, los cuales coinciden con los que han ocasionado pandemias (16). Sin embargo, al menos tres subtipos diferentes (H5, H7 y H9) han demostrado capacidad de infectar de forma natural al hombre (12), mientras las fuentes de infección se limitan, casi absolutamente, a los cerdos y aves como especies. La generación de virus influenza pandémicos requiere primero de transmisión interespecies y luego que el virus se adapte genéticamente al nuevo hospedero (16). Sin embargo, el origen súbito de las pandemias sin demostración clara de la especie de origen (25, 5, 26), es un elemento a considerar para prestar atención a las posibilidades de infección a partir de cualquier reservorio y desarrollar acciones para vigilar y, en lo posible, controlar los virus influenza en las principales especies de animales domésticos donde están establecidos.

El cerdo es el único mamífero doméstico criado en abundancia y susceptible a la replicación activa de virus aviares y humanos (18). Esta susceptibilidad dual a la infección le permite servir como "mezcladora" para la emergencia de virus con reacomodo genético (12, 27, 20) como evento de graves implicaciones para salud pública. La mayoría de los aislados de influenza porcina son virus con doble o triple reacomodo genético, por la presencia de genes virales de origen aviar, humano y porcino (16), lo cual es otra demostración del carácter de mezcladora de esta especie. El virus pandémico H1N1/2009, es un reacomodo genético de cuatro virus diferentes que incluye cepas humanas, aviares y porcinas de los linajes norteamericanos, así como porcinas del linaje asiático (28, 26). Previamente esta combinación no había sido reportada en cerdos ni humanos (29), aunque el triple reacomodo antes de incorporar el linaje asiático circulaba en cerdos (26) y, ocasionalmente, produjo infecciones leves en humanos en contacto estrecho con estos animales (10).

Los virus, denominados influenza porcina similares a aviar, que circulan en Europa muestran evolución del fenotipo de unión al receptor que coincide con la afinidad para infectar humanos (17). En los cerdos también está documentado el intercambio bidireccional de virus influenza con humanos (30, 20), lo cual presenta un alto significado ecoepidemiológico. El intercambio de virus entre el cerdo y otras especies se favorece directamente por las actuales prácti-

cas tecnológicas de crianza que proveen constantemente individuos susceptibles y el regular contacto con otras especies, particularmente los humanos (18,29).

Las altas cifras de población porcina instantánea por unidad, así como la alta densidad de crianza en las modernas instalaciones se encuentran entre los factores de riesgo para el establecimiento enzoótico de la influenza porcina y, a la vez, crean condiciones para la infección de humanos con estos virus (18, 31). La razón de riesgo de infección con virus de influenza porcina es más de 30 veces superior en trabajadores del sector de crianza porcino, respecto a otras categorías de población (27). Este riesgo es más alto para los granjeros, dado su contacto más estrecho y sostenido con animales confinados, y disminuye de veterinarios a procesadores de carne (32). Se destaca como estratificación del riesgo la práctica de manejar cerdos enfermos sin guantes y el hábito de fumar (33, 27). Como facilidad para la ocurrencia de este fenómeno, es de considerar que la influenza porcina es una de las enfermedades más prevalentes en cerdos (18).

Un metanálisis de 1958 al 2005 identifica 50 casos de infección de humanos con virus de influenza porcina (34), mientras otro estudio a partir del 2005, limitado a la vigilancia de rutina de influenza en los Estados Unidos de América (EUA), registra 11 pacientes infectados con H1 de origen porcino, con triple reacomodo genético (10). Aunque estos registros son esporádicos, la verdadera incidencia de infecciones de humanos con virus de influenza porcina se considera desconocida (34). La principal amenaza no se limita a las consecuencias de estas infecciones para el individuo, cuyos resultados mayoritariamente son leves según la condición de los pacientes y necesidades de hospitalización (10); si no a la posibilidad de generación e inicio de transmisión de virus pandémicos (30).

Otro peligro asociado al cerdo es la circulación en esta especie del subtipo H2N3 identificado desde el 2006 en los EUA (22). Este virus (A/Swine/Missouri/4296424/2006) es patógeno para cerdos y ratones, a la vez que se trasmite bien entre mangostas, aunque sin inducir signos clínicos. El hecho que con el subtipo H2, causante de la pandemia de 1957, no se tienen evidencias de circulación en humanos desde 1968 (18, 25), representa una importante amenaza porque una proporción considerable de la población humana carece de inmunidad frente al mismo, ya sea por haber nacido después de 1968 como por la supresión de estos antígenos de las actuales vacunas antigripales.

Aunque los principales subtipos de influenza circulantes en cerdos y humanos son similares en combinaciones de las glicoproteínas de superficie (H1N1, H1N2 y H3N2), resultan diferentes desde el punto de vista genético y antigénico (16). Esto se corresponde con que la H y la N son los antígenos más importantes para inducir inmunidad por lo cual muestran gran variación como mecanismo de mantenimiento del virus en sus hospederos (18). La probable insuficiente inmunidad de los humanos frente a los virus de influenza porcina supone gravedad para la zoonosis y eventual facilidad para el establecimiento de estos virus en personas.

Aun cuando es importante el conocimiento sobre la epidemiología de los virus influenza en cerdos para esta propia especie y además, como requisito de advertir peligros para la salud pública (20), la influenza porcina no es una enfermedad listada por la Organización Mundial de la Sanidad Animal (OIE), ha sido poco estudiada y la mayoría de la información disponible proviene de pocos países (28).

Respecto a las aves como fuente, hasta hace poco más de 10 años, se pensaba que los virus de influenza aviar para infectar al hombre requerían del cerdo como hospedero intermediario, aunque en la última década se registra un número significativo de infecciones directas de humanos con virus aviares, lo cual representa una gran amenaza como riesgo de pandemia (21, 16) y en particular con el subtipo H5N1 han resultado graves.

Durante la panzootia por el subtipo H5N1 iniciada a finales del 2003, de los 62 países afectados 50 han logrado controlar o erradicar la enfermedad (1) y durante el 2009 solo 8 países han notificado afectación en aves de corral, incluido Nepal por primera ocasión (35). En buena medida, como resultado del control de la enfermedad en las aves como fuente primaria, disminuyen los casos humanos de infección por este subtipo. En similar periodo, desde finales del 2003 al 21/12/09, la Organización Mundial de la Salud (OMS) registra 447 casos de infecciones confirmadas por laboratorio distribuidas en 15 países, con 263 fallecidos (21). La mayor parte de este periodo ha estado caracterizado por el sostenido aumento de los casos de infección en humanos y su distribución por países, aunque ambos disminuyen respectivamente después del 2006 y el 2007 (Figura 1). Si bien las infecciones de humanos se reducen considerablemente, limitadas en el 2009 a 52 casos distribuidos en cuatro países (Camboya, China, Egipto y Vietnam) (21), todavía se corresponden con la fase 3 para el origen de una pandemia y constituyen un peligro latente.

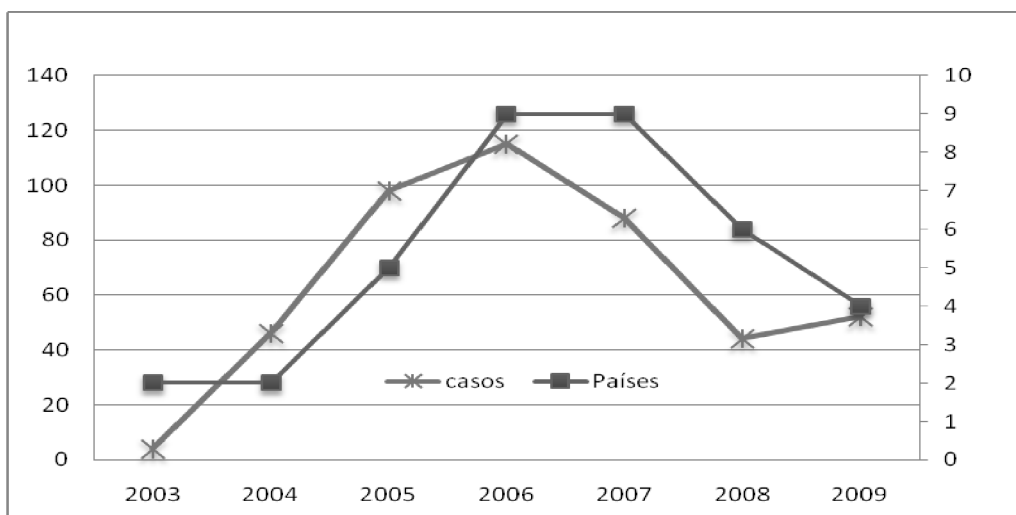


FIGURA 1. Evolución anual de casos de infecciones por el subtipo H5N1, confirmadas en humanos y países que los notifican a la OMS hasta el 21/12/09./ *Progression of human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO as 21/12/09.*

El subtipo H5N1 es un peligro al que se adiciona la emergencia del H1N1 con posibilidad de agravarse. La amplia distribución del H1N1 pandémico 2009 lo hace coincidir en determinados espacios geográficos con el H5N1, el cual se destaca por el 60% de letalidad acumulada en humanos. Por ejemplo, en Asia se cría más del 55% de la población mundial de cerdos y similar proporción de aves de corral (36) lo cual se puede suponer como una posibilidad de reacomodo genético entre ambos linajes virales. Hasta ahora no ha parecido importante la infección de cerdos con el subtipo H5N1 de origen asiático (1), no así con el H1N1 pandémico 2009. Aunque los virus influenza al infectar cerdos a partir de otra especie son extremadamente inestables desde el punto de vista genético, en un segundo ciclo de replicación se generan variantes candidatas a romper la barrera interespecies y eventualmente puede surgir un linaje estable (18).

Al considerar el carácter súbito de la emergencia de las pandemias y la insuficiente demostración del hospedero inmediato para la infección de los humanos (25), merecen también atención otros subtipos aviares que han demostrado capacidad de infectar al hombre aunque de forma menos grave. Así, serían de consideración el subtipo H7 y el H9N2. Con el primero, en varias naciones y diversos momentos, se han documentado infecciones en humanos (12), e incluso evidencias de transmisión de persona a persona dada una alta seropositividad que incluía personal no expuesto durante el brote del 2003 en los Países Bajos (37). El subtipo H9N2 además de la capacidad para infectar humanos, es uno de los más distribui-

dos en aves de corral, cuya verdadera extensión es desconocida por no ser de carácter notificable (12). Otro elemento de gravedad con el subtipo H9N2 aviar es que tiene mutaciones en el sitio de unión al receptor que coinciden con el fenotipo que facilita la infección de humanos (14) y, a la vez, que circula en cerdos incluso en concomitancia con otros subtipos (13, 38). Además, a partir de humanos simultáneamente infectados con virus de influenza humana y una cepa de otro origen, pudiera emerger un virus capaz de transmitirse entre personas, pero con subtipo H5, H7 o H9 lo cual sería una cepa pandémica (12).

El elemento de que con algunos de estos subtipos la infección no sea grave se encuentra entre los factores que propician por una parte, la adaptación de un agente en una nueva especie (39,16) y de otra, que sea menos detectable por los sistemas de vigilancia. En similar sentido las notificaciones de influenza aviar de baja patogenicidad (35) provienen predominante de países desarrollados donde suelen tener mejor desempeño los sistemas de vigilancia (11).

Oportunidades de reducción de riesgos en la interfase animal hombre

El carácter súbito de la emergencia de virus influenza pandémicos (25) recuerda la rápida capacidad evolutiva y adaptativa de estos virus y los ubica como una constante amenaza de implicaciones para la salud pública, frente a la cual se requiere invertir en preparación para la prevención y respuesta. Las posibilidades de disminución de riesgos estarán en primer lugar en impedir las zoonosis mediante la ruptu-

ra de vínculos en la interfase animal-hombre. En este sentido se considera crucial para prevenir brotes de enfermedades zoonóticas identificar las interacciones entre humanos y animales (12). Por su parte las pandemias son un evento súbito y de carácter imprevisto (25) aunque la actual, entre las ocurridas, es la que ha ofrecido mayores posibilidades de ser monitoreada y preparar la respuesta (6). Para reducir los riesgos de las amenazas identificadas se requieren acciones en diversos ámbitos e intersectoriales, de las que abajo se reseñan las principales.

Organizativas y técnicas

Son diversas las asociaciones de enfermedades con la carga instantánea y densidad de población, especialmente en porcino (18, 33). Con relación al virus filogenéticamente más cercano como precursor del pandémico H1N1/2009, se resalta que emergió coincidentemente con modificaciones tecnológicas en el estado de California, los EUA donde aumentaron la población de cerdos en confinamiento de 6 a 10 millones de individuos en menos granjas lo cual correspondió a una concentración animal 25 veces superior (40). La alta intensidad de crianza animal es un importante factor de riesgo para el establecimiento de enfermedades en los animales y su eventual paso al hombre (41,33) que, además de las sanitarias, requiere de consideraciones ecológicas e incluso éticas. Sin embargo, con excepción de la crianza avícola, de la cual se cree que las densidades alcanzaron el máximo posible, en el resto de las especies aun se observa tendencia al crecimiento de este factor (31, 11).

En función de la intensidad de crianza es preciso considerar que la demanda de alimentos es cada vez mayor, ya sea por el continuo crecimiento de la población humana (42), como por los insuficientes consumos de alimentos, entre ellos proteína de origen animal (36), que influyen en que más del 15% de la población mundial sufre hambre crónica o desnutrición (42). Además, la población humana en diversos países se concentra en determinadas zonas geográficas, básicamente fuera de las zonas rurales (11). Ambos elementos demandan producciones animales intensivas, ya sea por los requerimientos no cubiertos de gran parte de la población humana, como por elementos de logística ante la baja disponibilidad de fuerza de trabajo en las zonas rurales.

Una oportunidad para reducir la vulnerabilidad por el necesario crecimiento de la población animal de forma neta o en densidad son las mayores inversiones en bioseguridad y biocontención en las instalaciones animales (31). Sin embargo, el carácter altamente competitivo y comercial de la actividad pecua-

ria tiene a los productores constantemente frente a la necesidad de reorientar los costos de manufactura hacia donde verifiquen mayor ganancia y, a la vez, mejorar la eficiencia en el uso de los insumos. El gasto de alimentación es prácticamente constante y suele representar más del 60% del costo total de producción en diversas especies, como aves y cerdos. En cambio los gastos de prevención pueden ser variables, especialmente porque su beneficio se basa en supuestos probabilísticos. Esta estructura de los gastos para producir puede inducir a que frente a tensiones económicas como el aumento del costo del alimento, los productores tiendan a disminuir gastos en prevención, aun cuando aumenten el riesgo de pérdidas. Así, abundan los ejemplos de emergencias sanitarias, inclusive localizadas en países desarrollados (11) de cuyas lecciones aprendidas se deriva la importancia de la inversión en prevención y regulaciones al respecto que las garanticen.

La bioseguridad debe atender tres niveles principales: aislamiento, limpieza y desinfección (1). Como ejemplo de brechas en el aislamiento, el subtipo H2N3 que ha emergido en cerdos estuvo asociado a la administración de agua de bebida sin tratar a partir de fuentes superficiales (22), de forma similar al origen de otros aislados de influenza aviar que han infectado al cerdo de forma natural (43). Esta es una brecha susceptible de disminución con el tratamiento de las aguas, incluso cuando sean profundas, lo cual es de beneficio en la reducción no solo del riesgo de introducción de virus influenza.

Vigilancia

En función de lograr reducciones aceptables del riesgo es importante la implementación de sistemas de vigilancia en correspondencia con la magnitud de las amenazas y estructuras de los sistemas de producción, que garanticen la rápida detección y control (11). El sistema de notificación de enfermedades veterinarias cambió hace cuatro años con la creación de una lista única de entidades de declaración obligatoria (35) y a la vez refina su sensibilidad para notificar aquellas cuyos agentes causales sufran cambios de importancia como la ampliación del rango de hospederos o adquisición de carácter zoonótico. El principal objetivo del sistema de notificación veterinaria es preservar el estatus sanitario de los países mediante el comercio seguro de animales y sus productos. Lo anterior determina que para abordar peligros sanitarios en la interfase animal-hombre puedan existir brechas en los sistemas de vigilancia.

De acuerdo con los propósitos de la OIE, la ampliación de la lista de enfermedades notificables, es

un tema complejo y sensible por su posible implicación como barreras técnicas al comercio internacional. Como alternativa para estar en mejores condiciones de advertir peligros sanitarios en la interfase animal-hombre, determinadas enfermedades como la influenza porcina o agentes, como el virus H9N2 aviar, pudieran ser objeto de mayor intensidad de vigilancia y tener carácter notificable, al menos a nivel nacional. La alta capacidad transfronteriza que muestran varios de los patógenos emergentes (1) es de considerar como necesidad de compartir información a nivel internacional porque los riesgos son globales. El otro elemento de riesgo es la pobre capacidad de los sistemas de vigilancia en diversos países en desarrollo (11) donde precisamente existen mayores condiciones para la emergencia de enfermedades. Con la actual situación creada por la pandemia la mayoría de los países han incrementado la vigilancia de los virus influenza en cerdos y la Organización de Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) acaba de publicar líneas guías para esta actividad (29).

Otra oportunidad en este sentido es brindar, al dominio público de la comunidad científica y decisores, la información relevante para el enfrentamiento exitoso de las enfermedades y el aumento de la cooperación intersectorial. Al respecto se ha avanzado considerablemente con iniciativas integradoras por la FAO, la OIE y la OMS, entre otras organizaciones (1). Uno de los ejemplos positivos es la divulgación oportuna de las secuencias virales que posibilitan el establecimiento y continuo refinamiento de los sistemas diagnósticos. Se han establecido acuerdos con editores de revistas científicas para prevenir el eventual rechazo de artículos por críticas a su novedad, sí parte de su contenido fuera previamente informado por ser de interés como enfrentamiento a emergencias sanitarias (28). La creciente cooperación entre organizaciones internacionales ofrecerá sin dudas nuevas oportunidades para reducir estos riesgos sanitarios en la interfase animal hombre.

Ante la situación creada con la emergencia del virus pandémico se identifican diversas demandas de perfeccionamiento diagnóstico (29), entre las que se considera: armonizar tanto como sea posible los protocolos de diagnóstico de influenza en animales y humanos, tener capacidad de diferenciar el nuevo virus pandémico de otros H1N1 que circulan en cerdos, actualizar el manual de la OIE con el diagnóstico molecular y aumentar la disponibilidad de secuencias de ácidos nucleicos. La capacidad de secuenciación es un elemento crucial que resolvió las limitaciones de la subtificación del nuevo agente en los inicios de la

epidemia (8). Para el virus pandémico H1N1/2009 la alta presencia en el genoma de genes de origen porcino se ha considerado como un elemento para el fácil establecimiento en cerdos (28) y en consecuencia como una demanda de vigilancia en esta especie. Hasta la fecha más de veinte países han notificado infecciones en cerdos con el virus pandémico; mientras los reportes en otras especies animales han sido esporádicos y limitados a pavos en tres países y perros en China (35). Estos hallazgos sugieren que los trabajadores con síntomas de influenza no deben atender animales.

Todas las posibilidades del cerdo ya sea como el mejor candidato biológico para la evolución de los virus influenza como por su alto potencial zoonótico (18), que no se limita únicamente a los virus influenza; lo sitúan como la prioridad de atención para la reducción de riesgo de problemas en la interfase animal-hombre. En este sentido no se recomienda el sacrificio sanitario de cerdos afectados por virus influenza, incluido el pandémico por el carácter autolimitante de la infección si se logra interrumpir el vínculo con nuevos individuos susceptibles (29). Las medidas fundamentales serían las de protección individual de los trabajadores de este sector durante el episodio, aunque la Unión Europea aplica restricción de movimiento de los cerdos hasta pasados siete días de la desaparición de los síntomas clínicos.

Vacunación

Entre las influencias de los animales domésticos, solo para la aviar se pretende la erradicación como principal método de control, mientras la vacunación contra esta enfermedad ha sido tradicionalmente practicada en cerdos para reducir la severidad de la infección (44). Sin embargo, por las propias razones de alta renovación de la población porcina, se favorece el endemismo de la enfermedad en los rebaños (18), ante lo cual la vacunación de los cerdos pudiera tener poca contribución para disminuir el riesgo de infección con estos virus en trabajadores de este sector. La vacunación contra la influenza aviar es mucho más reciente como estrategia de control de la enfermedad y sujeta a mayores consideraciones sobre la conveniencia del uso, aunque en aquellos países que la enfermedad se ha establecido de forma endémica (12, 35) requieren de la vacunación como complemento a otras medidas para el control de la enfermedad.

La vacunación contra la gripe estacional en los trabajadores de los sectores avícola y porcino si no ofrece suficiente protección de la infección o su severidad frente a los subtipos que circulan en aves y cerdos (16); al menos reduce la probabilidad de infección simultánea en estos trabajadores con cepas ani-

males y humanas (33). Esto reduciría el riesgo de ulterior reacomodo genético, lo cual resulta de beneficio poblacional. A estas categorías de trabajadores se le concede alta importancia en los planes antipandémicos (41).

Las consideraciones para el desarrollo y aplicación de vacunas en humanos como reducción del riesgo de amenazas por virus influenza en animales han sido analizadas por paneles de expertos para la amenaza del H5N1 (39), se destaca la determinación de la población en riesgo y el tiempo para alcanzar cobertura de vacunación adecuada con las tecnologías disponibles y consideraciones de seguridad. Una campaña de vacunación iniciada en 1976, en los EUA, ante una amenaza de pandemia por un virus H1 de origen porcino se detuvo por razones de seguridad y luego de estimarse que resultaba innecesaria (39, 16).

Actualmente hay mayores perspectivas y tecnologías para manufacturar de forma rápida nuevas vacunas para humanos, aunque se basan sobre la misma capacidad de producción instalada. Para el actual virus pandémico, a menos dos meses de declarada la pandemia (6) ya se notifican ensayos clínicos de vacunas en curso, aunque la capacidad de difusión le ha posibilitado infectar decenas de miles de persona en prácticamente todos los países. Por suerte la severidad ha sido baja pero la transmisibilidad enfatiza lo oportuno de contar con vacunas disponibles desde la fase de alerta, cuando todavía pueda ser un problema en la interfase animal-hombre. Entre los retos más importantes de las actuales tecnologías de producción de vacunas es disminuir la cantidad necesaria de antígeno para lograr eficacia, de forma de hacerla más disponibles a la población y el hecho de requerir dos dosis con intervalo de tres semanas frente a amenazas con alta capacidad de difusión (39).

Educación sanitaria

Con el objetivo de controlar las infecciones de animales con virus influenza es importante educar los granjeros y criadores sobre conceptos básicos de bioseguridad, higiene, reconocimiento de la enfermedad y notificación cuando sea el caso (12, 33). Controlar el virus en la fuente es la principal contribución para evitar la infección del hombre (1). Es de considerar que las infecciones de humanos con virus influenza de origen animal se han visto favorecidas por diversos factores que incluyen incluso prácticas culturales, frente a las cuales es posible reducir el riesgo mediante adecuada educación sanitaria de la población en riesgo.

CONCLUSIONES

La actual pandemia coexiste con otras amenazas por virus influenza de implicaciones para la salud pública que pudieran aumentar su severidad por aporte de genes o cepas candidatas para próximos eventos pandémicos, incluido el riesgo de perpetuar el virus en reservorios animales desde los cuales pudiera regresar al hombre.

Los riesgos que entraña para la salud pública, la evolución de virus influenza en aves y cerdos con posibilidades de infección y establecimiento en la población humana, demandan el aumento de las exigencias regulatorias en bioseguridad de la crianza animal y el perfeccionamiento de las acciones de vigilancia y notificación para advertir los peligros, así como de la colaboración intersectorial para reducir estos riesgos.

Persisten prácticas que facilitan la infección de humanos con virus influenza de origen animal frente a las cuales la educación sanitaria sería de contribución inmediata para reducir la frecuencia de zoonosis y el riesgo de pandemia asociado.

REFERENCIAS

1. FAO. Highly Pathogenic Avian Influenza and beyond - FAO's response: Towards One World, One Health. Sept 2009. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Disponible en: http://www.fao.org/ag/againfo/resources/en/publications/agapubs/HPAI_and_beyond.pdf
2. Vallat B. One World, One Health. Editorials from the Director General. World Organisation for Animal Health. Actualizado 21-Jul-2009. Disponible en http://www.oie.int/eng/edito/en_edito_apr09.htm.
3. Cook RA. Emerging diseases at the interface of people, domestic animal, and wildlife. The role of wildlife in our understanding of highly pathogenic avian influenza. Yale. J Biol Med. 2005;78:339-49.
4. Colaboradores de Wikipedia. Síndrome respiratorio agudo severo (en línea). Wikipedia, La enciclopedia libre, 2009 (fecha de consulta: 7 de mayo del 2009). Disponible en http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=S%C3%ADndrome_respiratorio_agudo_severo&oldid=26158381.
5. Mossad SB.. The resurgence of swine-origin influenza A (H1N1). Cleveland Clinic. J Medic. 2009;76:337-343.

6. Chan M. World now at the start of 2009 influenza pandemic. 11 de junio del 2009. Citado 20 julio 2009. Disponible en http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html.
7. INFOMED. Pandemia H1N1 2009. Situación Epidemiológica – Actualizada 1 de agosto 2009. Citada 2 Agosto 2009. Disponible en <http://www.sld.cu/sitios/influenzaporcina/>.
8. Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. Emergence of a novel swine origin influenza A (H1N1) virus in human. *N. Engl. J. Med.* 2009;10.1056/NEJMoa0903810. Citado 13 mayo 2009. Disponible en www.nejm.org.
9. Song D, Lee C, Kang B, Jung K, Oh T, Kim H, et al. Experimental infection of dogs with avian-origin canine influenza A virus (H3N2). *Emerg Infect Dis.* 2009;15:56-58.
10. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, Shu B, Balish A, Xu X, et al. Triple-Reassortant Swine Influenza A (H1) in Humans in the United States, 2005-2009. *N. Engl. J. Med.* 2009;361:1-10.
11. Rushton J, Upton M. Investment in preventing and preparing for biological emergencies and disasters: social and economic costs of disasters versus costs of surveillance and response preparedness. *Rev Sci Tech Off Int Epiz.* 2006;25:375-388
12. Capua I, Alexander DJ. Ecology, epidemiology and human health implications of avian influenza virus infections. Cap 1. in Capua I, Alexander DJ, editors. *Avian influenza and Newcastle disease. A field and laboratory Manual.* 1ra Ed. Springer-Verlag, Italia, 2009. pag 1-19.
13. Cong YL, Pu J, Liu QF, Wang S, Zhang GZ, Zhang XL, et al. Antigenic and genetic characterization of H9N2 swine influenza viruses in China. *J Gen Virol.* 2007;88:2035-41.
14. Matrosovich MN, Krauss S, Webster RG. H9N2 influenza A viruses from poultry in Asia have human virus-like receptor specificity. *Virol.* 2001;281:156-162.
15. Webby R, Hoffmann E, Webster R. Molecular constraints to interspecies transmission of viral pathogens. *Nature Med.* 2004;10 (Suppl):S77-81.
16. Van Reeth K. Avian and swine influenza viruses: our current understanding of the zoonotic risk. *Vet Res.* 2007;38:243-260.
17. Matrosovich M, Tuzikov A, Bovin N, Gambaryan A, Klimov A, Castrucci MR, et al. Early alterations of the receptor-binding properties of H1, H2, and H3 avian influenza virus hemagglutinins after their Introduction into mammals. *J Virol.* 2000;74: 8502-8512.
18. Brown IH. The epidemiology and evolution of influenza viruses in pigs. *Vet Microbiol.* 2000;74:29-46.
19. Li C, Hatta M, Watanabe S, Neumann G, Kawaoka Y. Compatibility among polymerase subunit proteins is a restricting factor in reassortment between equine H7N7 and human H3N2 influenza viruses. *J Virol.* 2008;82:11880-8.
20. Webster RG. The importance of animal influenza for human disease. *Vaccine.* 2002;20 (Suppl 2):S16-20.
21. OMS. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO. Actualizada 21 Diciembre 2009. Citada 24 de Diciembre 2009. Disponible en http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2009_12_21/en/index.html
22. Wenjun M, Vincent AL, Gramer MR, Brockwell CB, Lager KM, Janke BH, et al. Identification of H2N3 influenza A viruses from swine in the United States. *PNAS* 2007;104:20949-54. <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0710286104>
23. Thiry E, Zicola A, Addie D, Egberink H, Hartmann K, Lutz H, et al. Highly pathogenic avian influenza H5N1 virus in cats and other carnivores. *Vet Microbiol.* 2007;122:25-31
24. Payungporn S, Crawford PC, Kouo TS, Chen LM, Pompey J, Castleman WL, et al. Influenza A virus (H3N8) in dogs with respiratory disease, Florida. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:902-8.
25. Miller MA, Viboud C, Balinska M, Simonsen L. The signature features of influenza pandemics- Implication for policy. *N. Engl. J. Med.* 2009. Disponible en www.nejm.org, fecha de acceso 13 mayo 2009.
26. Smith GJD, Vijaykrishna D, Bahl J, Lycett S J, Worobey M, Pybus OG, et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 Swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature.* 2009;459: 1122-1125

27. Ramirez A, Capuano AW, Wellman DA, Leshner KA, Setterquist SF, Gray GC. Preventing Zoonotic Influenza virus infection. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:996-1000.
28. OMS-OFFLU. Joint WHO-OFFLU technical teleconference to discuss human animal interface aspects of the current influenza A (H1N1) situation. 4 mayo 2009. Disponible en <http://www.offlu.net/OFFLU%20Site/offlu-29Apr.pdf>, fecha de acceso 3 junio 2009.
29. Ferrari G, Pinto J, Honhold N, Zingeser J, Dauphin G, Kim M, et al. FAO Guidelines for surveillance of pandemic H1N1/2009 and other influenza viruses in swine populations. Food and Agriculture Organization of the United Nations Actualizado Agosto 2009. Disponible en: <http://www.fao.org/AG/AGAInfo/programmes/en/empres/AH1N1/Background.html>
30. Robinson JL, Lee BE, Patel J, Bastien N, Grimsrud K, Seal RF, et al.. Swine influenza (H3N2) infection in a child and possible community transmission, Canada. *Emerg Infect Dis* 2007. Disponible en: <http://www.cdc.gov/EID/content/13/12/1865.htm>
31. Graham JP, Leibler JH, Price LB, Otte JM, Pfeiffer DU, Tiensin T, et al. The animal-human interface and infectious disease in industrial food animal production: Rethinking biosecurity and biocontainment. *Public Health Rep.* 2008;123:282-299.
32. Myers KP, Olsen CW, Setterquist SF, Capuano AW, Donham KJ, Thacker EL, et al.. Are swine workers in the United States at increased risk of infection with zoonotic influenza virus?. *Clin Infect Dis.* 2006;42:14-20.
33. Gray GC, McCarthy T, Capuano AW, Setterquist SF, Olsen CW, Alavanja MC, et al.. Swine workers and swine influenza virus infections. *Emerg. Infect. Dis.* 2007 [en línea]. Disponible en <http://www.cdc.gov/EID/content/13/12/1871.htm>
34. Myers KP, Olsen CW, Gray GC. Cases of swine influenza in humans: A review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2007;44: 1084-88.
35. OIE 2009. World Animal Health Information Database (WAHID) Interface. Actualizada Julio 2009. Disponible en <http://www.oie.int/wahis/public.php?page=home>.
36. FAOSTAT. Statistic Database. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Actualizada junio 2009. Disponible en <http://faostat.fao.org/default.aspx?alias=faostat &lang=en>
37. Goddard N. 2004. Study shows high level of avian to human transmission of influenza A (H7N7) during outbreak in the Netherlands Holanda. *Eurosurveillance Weekly*; 8(9) 26-02-2004.
38. Peiris JS, Guan Y, Markwell D, Ghose P, Webster RG, Shortridge KF. Cocirculation of avian H9N2 and contemporary "human" H3N2 influenza A viruses in pigs in southeastern China: potential for genetic reassortment? *J Virol.* 2001;75:9679-9686.
39. OMS. Options for the use of human H5N1 influenza vaccines and WHO H5N1 vaccine stockpile. WHO Scientific Consultation. Geneva, Switzerland 1-3 October 2007. Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_HSE_EPR_GIP_2008_1/en/index.html
40. Greger M. CDC confirms ties to virus first discovered in U.S. pig factories. Actualizado 3 Mayo 2009. Disponible en http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_HSE_EPR_GIP_2008_1/en/index.html
41. Gray GC, Trampel DW, Roth JA. Pandemic influenza planning: shouldn't swine and poultry workers be included? *Vaccine.* 2007;25:4376-4381.
42. FAO 2009. Contribución de la Secretaría para la definición de los objetivos y las posibles decisiones de la Cumbre Mundial de los días 16, 17 y 18 de noviembre de 2009 sobre la Seguridad Alimentaria. Disponible en http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/newsroom/docs/Secretariat_Contribution_es_Summit_.pdf
43. Karasin IA, West K, Carman S, Olsen CW. Characterization of avian H3N3 and H1N1 influenza A viruses isolated from pigs in Canada. *J Clin Microbiol.* 2004;42:4349-54.
44. Thacker E, Janke B. Swine influenza virus: zoonotic potential and vaccination strategies for the control of avian and swine influenzas. *J Infect Dis.* 2008;197(Suppl 1):S19-24.

(Recibido 28-9-2009; Aceptado 10-12-2009)