



Influenza Aviar

Jose A. Linares, DVM, DACPV, DACAW

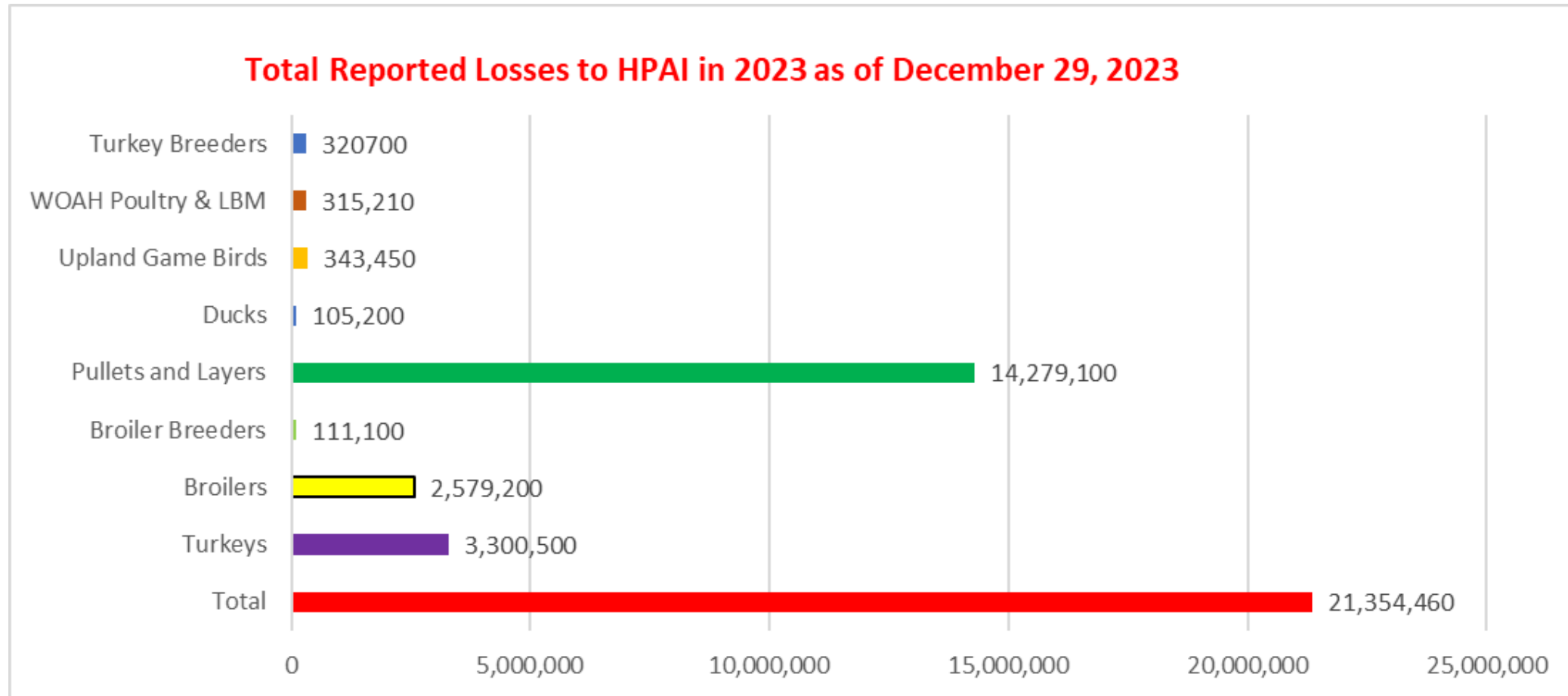


Reconocimiento



- Dr. Luiz Sesti
- Dr. Christophe Cazaban
- Dr. Fernando Carrasquer
- Dr. Ronald Trenchi

Resumen de IAAP en EEUU en 2023





El virus

Influenza



Tres tipos: A, B y C

Tipo A

La gama de huéspedes más amplia; puede causar enfermedad grave; incluye la influenza aviar.

Tipo B

En mamíferos; causa enfermedad principalmente en humanos.

Tipo C

Los humanos son el huésped primario; aislado de cerdos; enfermedad relativamente leve.

Estructura del virus e importancia

Genoma ARN con 8 segmentos.

Dieciséis subtipos de hemaglutinina (H1 a H16)

Ayuda al virus a invadir las células.

Asociado con patogenicidad

Vacunas dirigidas a esta proteína

Nueve subtipos de neuraminidasa (N1 a N9)

Ayuda al virus a salir de las células infectadas.

Importancia

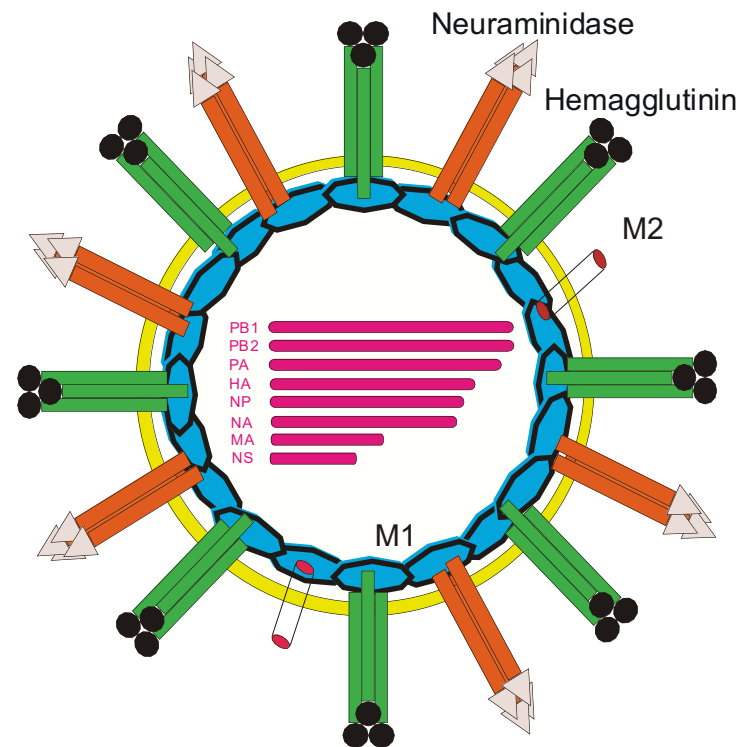
Gran variabilidad genética

Capacidad de mutar

Posibilidad de reordenamiento genético = nuevo virus

El nuevo virus podría tener un rango de huéspedes más amplio

Implicaciones para la salud pública si el nuevo virus es zoonótico.



Fuente: USDA

Recombinación de segmentos



Escenario:

Célula infectada con dos virus de influenza diferentes

El intercambio de segmentos genómicos podría dar lugar a un virus nuevo

Consecuencias:

Mayor variación biológica

Falta de inmunidad al nuevo virus

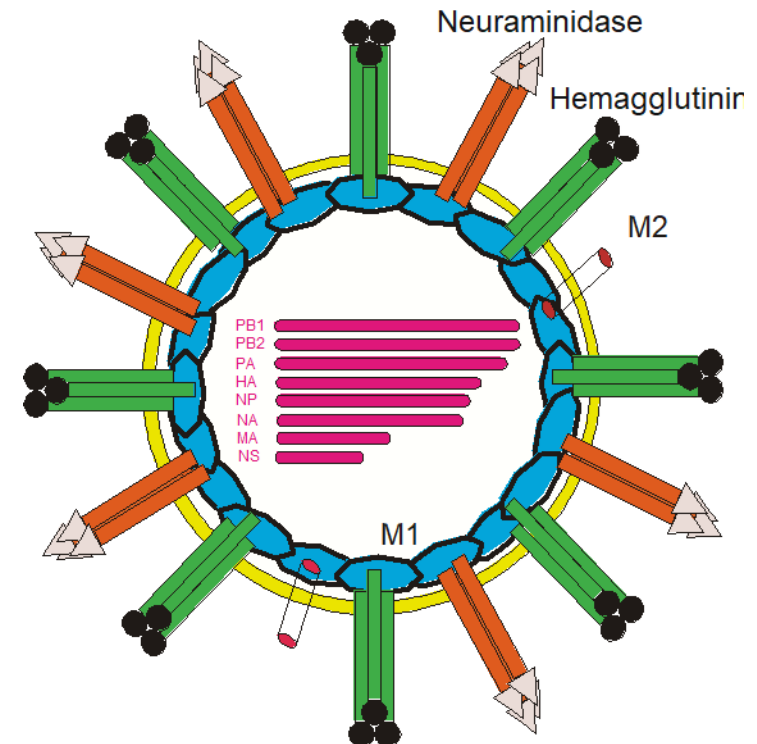
Adaptación a huéspedes nuevos :

Pato al pollo

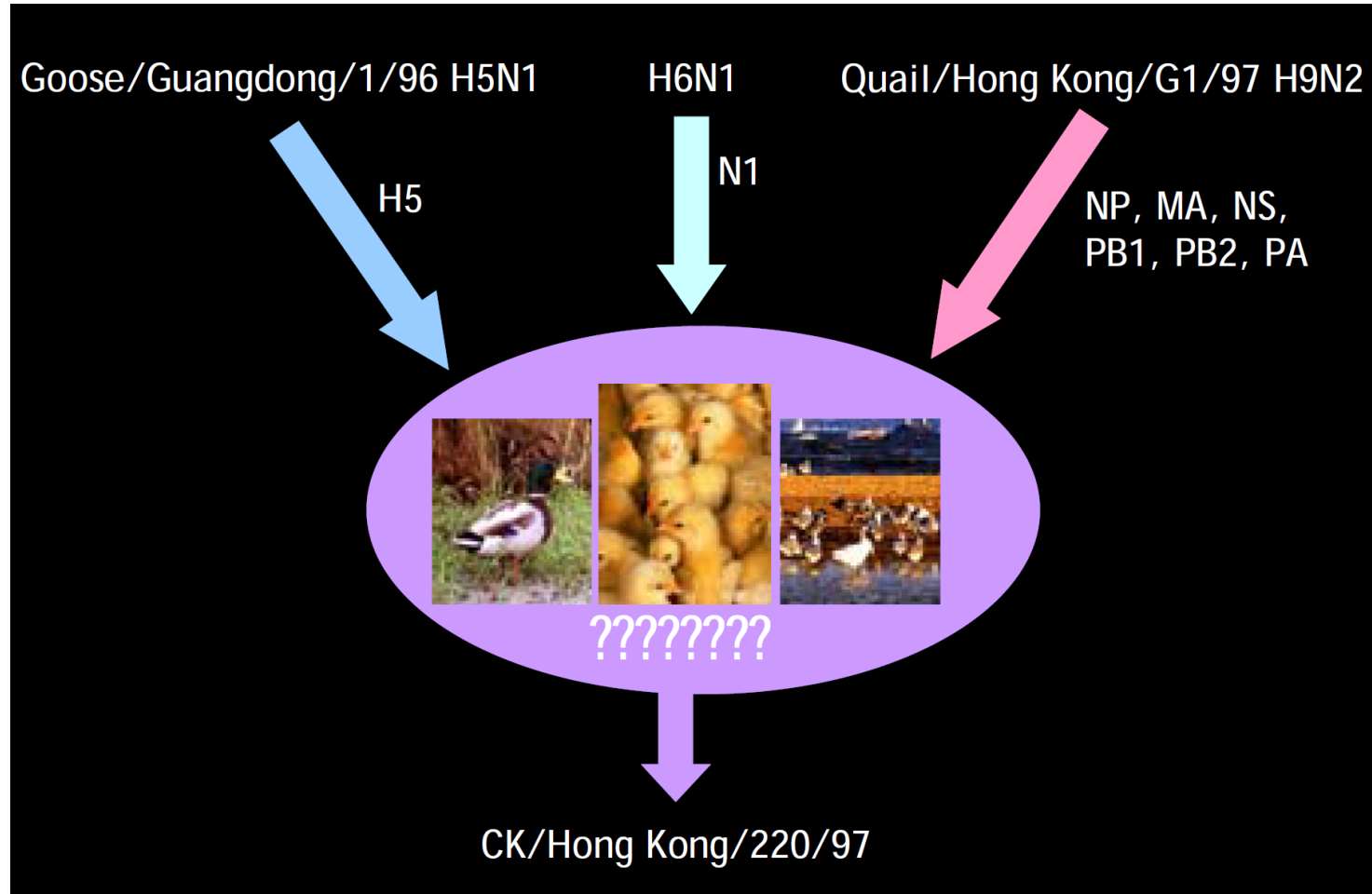
Pollo a humano

De cerdo a humano

Caballo a perro



Origen de la IAAP zoonótica asiática H5N1



Fuente: Dr. Erica Spackman, USDA-ARS

Influenza tipo A: infección y enfermedad

Presentaciones clínicas

- Asintomático

- Respiratorio

- Grave con alta mortalidad

Infección localizada

- Intestinal en patos silvestres/aves costeras y aves de corral

- Respiratorio en aves de corral, humanos, cerdos, caballos, focas y visones.

Infección sistémica

- Alta mortalidad en aves de corral

- Influenza aviar altamente patógena (IAAP)

Susceptibilidad a agentes químicos y físicos



Inestable en el medio ambiente; susceptible al calor, extremos de pH y sequedad

Viable en estiércol líquido durante 105 días en invierno.

Viable durante 30 a 35 días a 4°C (39,2°F) frente a 7 días a 20°C (68°F); puede persistir hasta 158 días en agua a 17°C (62,6°F); inactivado al calentar los galpones a 32-38°C (90-100°F) durante 1 semana

El virus en el estiércol y/o cadáveres debe inactivarse mediante compostaje, incineración o entierro; el compostaje de cadáveres mata la IA en menos de 10 días

Inactivado por la mayoría de los desinfectantes.

IAAP podría inactivarse en la carne de ave cociéndola a una temperatura interna de 165°C (329°F).

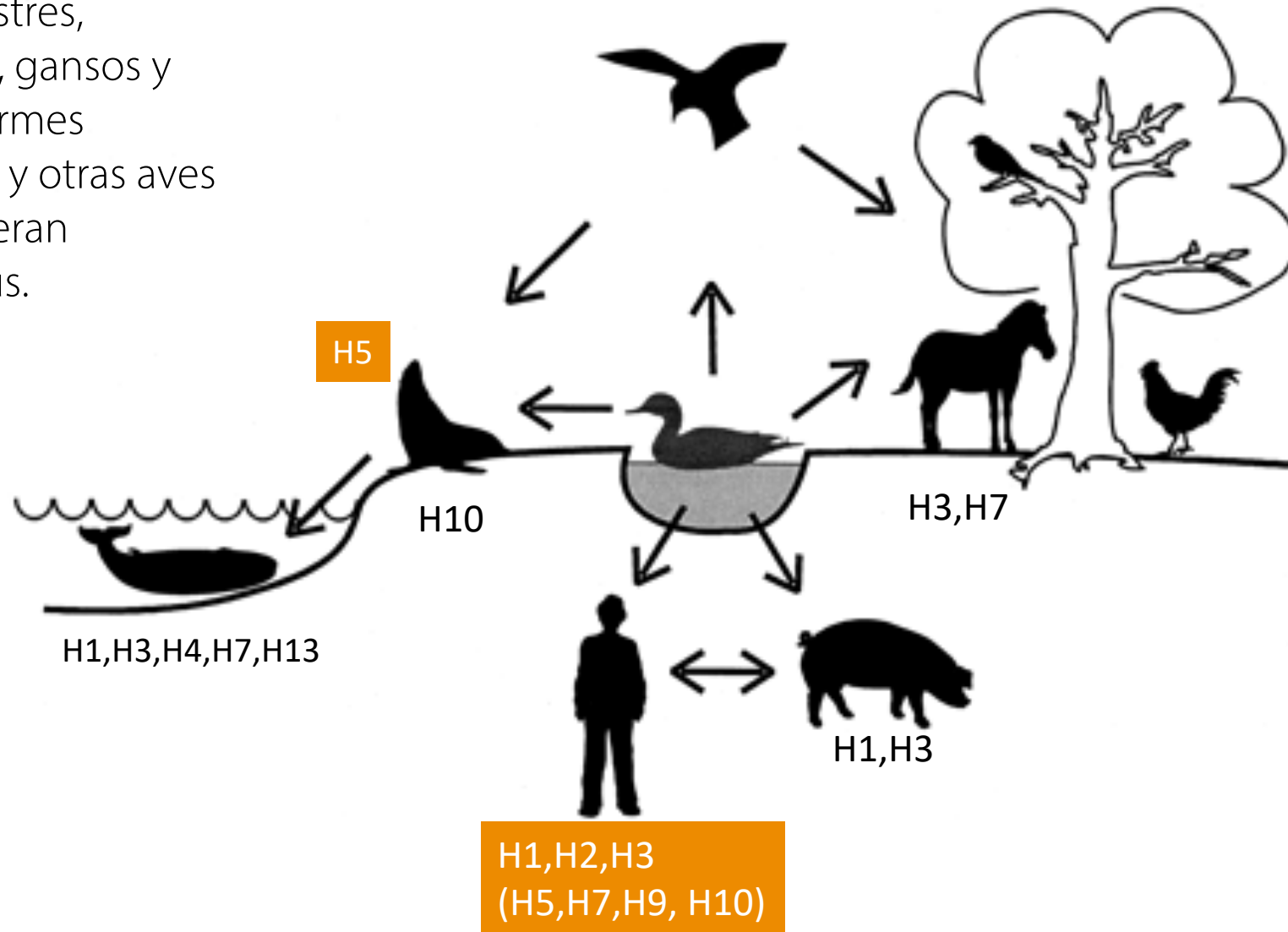
La política más acertada sería no permitir que aves y los productos procedentes de instalaciones infectadas con IAAP entren en la cadena alimentaria.



Ecología de la Influenza tipo A

Hábitat de la Influenza tipo A (simplificado)

Aves acuáticas silvestres, anseriformes (patos, gansos y cisnes) y charadriiformes (charranes, gaviotas y otras aves playeras), se consideran **reservorios** del virus.



Influenza en aves silvestres



Anseriformes: patos, gansos y cisnes.

Charadriiformes: gaviotas, charranes, chorlitos, playeros, frailecillos

Patrón de infección y diseminación:

Primavera: machos y hembras se reúnen en las zonas de reproducción.

Principios del verano: machos, hembras y progenie están juntos.

Finales del verano: reunión masiva antes de la migración

Otoño - migración

Invierno – concentración en las zonas de invernada

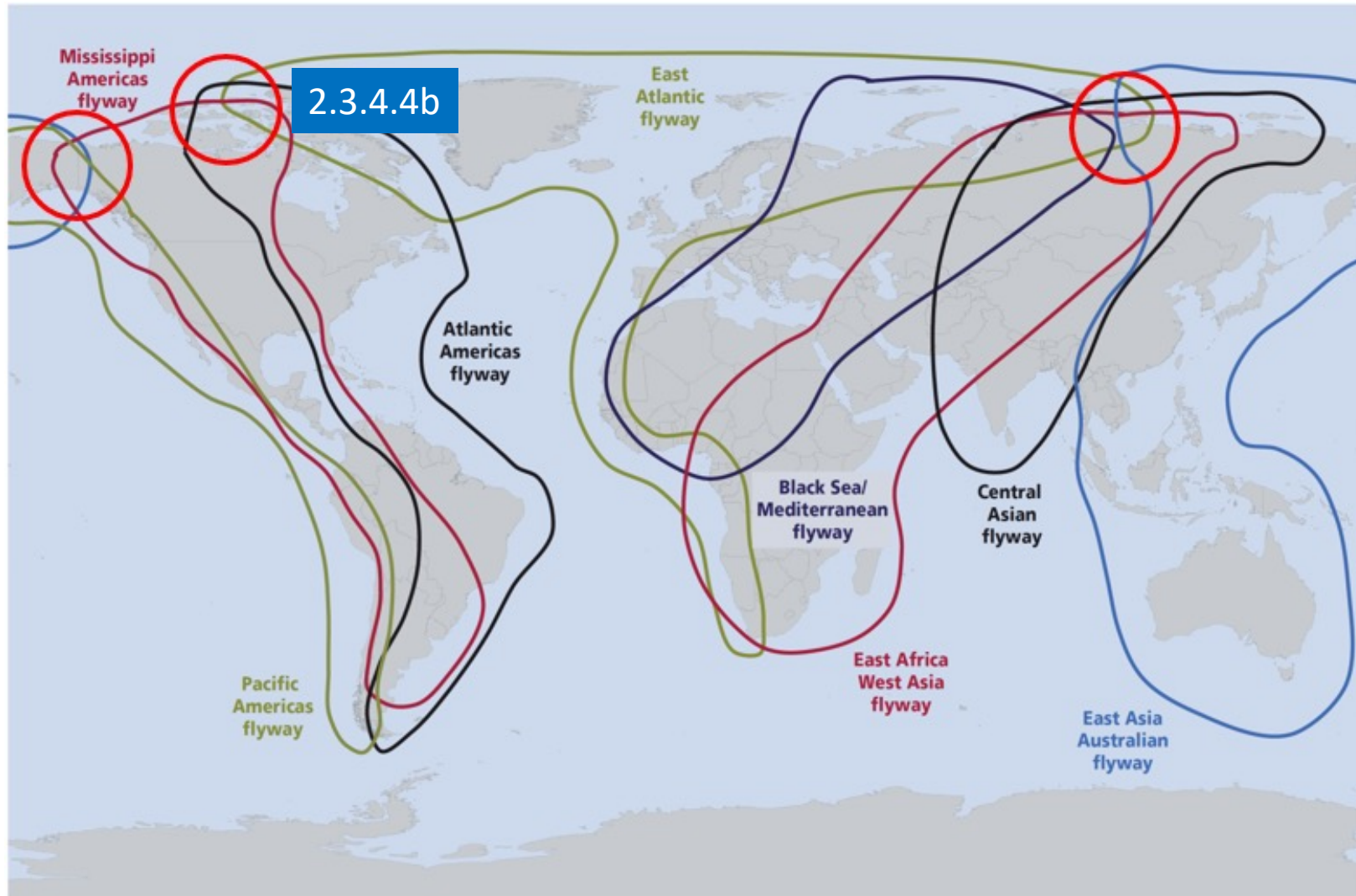
Alta tasa de infección en aves juveniles

En nuestro hemisferio, el movimiento del virus se dirige principalmente hacia el sur.

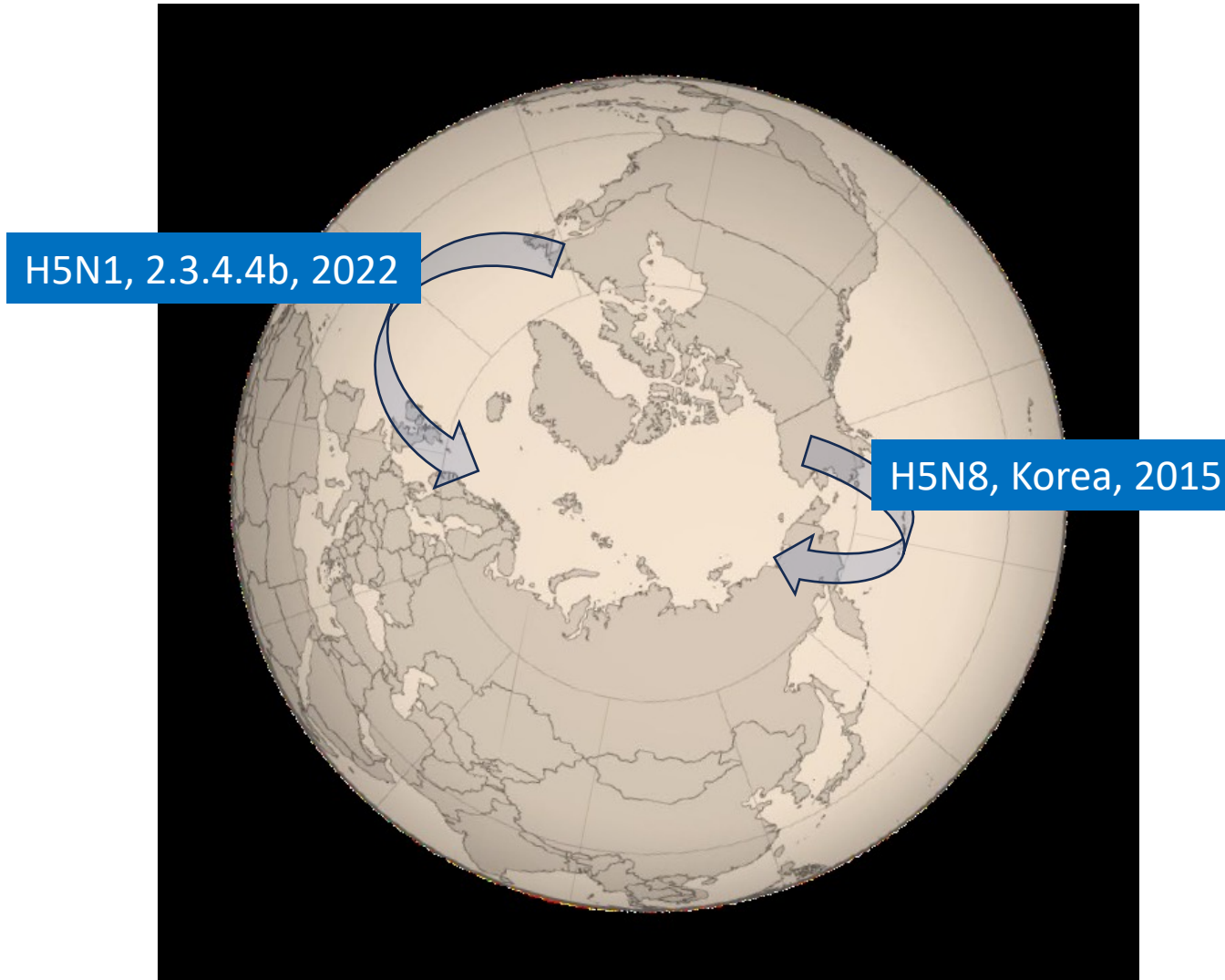
El pato real es el principal portador, seguido por la cerceta ala azul y el pato de cola larga norteco.

Trivialidad del día: Los patos reales emprenden el vuelo cuando alcanzan los **50 días de edad**.

Rutas de aves migratorias



Migración desde el punto de vista Polar





La Enfermedad

La Influenza Aviar (IA) en las Aves de Corral

Aves silvestres>Patos domésticos>Pavos/Codornices>Gallinas/Pollos

Requiere adaptación al virus.

El riesgo de introducción/adaptación a las aves de corral:

- Producción cerca de una masa de agua importante donde se congregan aves silvestres migratorias
- Sistemas de comercialización de aves vivas

IA adaptada pavos y gallinas puede causar brotes extensivos, graves y difíciles de erradicar.

La erradicación temprana ayuda a evitar la creación de zonas endémicas

- Erradicar es la prioridad de países exportadores
- Tener huevos y carne para consumir es prioridad de todos

IA de Baja Patogenicidad



Todos los subtipos

Principalmente una enfermedad respiratoria en las aves de corral.

La infección en el tracto reproductivo provoca una caída en la producción de huevos en las aves ponedoras

Algunos virus también pueden atacar los riñones o el páncreas.

En los virus IABP, solo las proteasas en los tractos entérico y respiratorio pueden adherir la proteína HA, por lo que la replicación/enfermedad se restringe a esos tejidos.

Enfermedad sistémica y mortal de las aves de corral; desafortunadamente también ataca a otras especies.

Signos clínicos

- Depresión

- Silencio

- A veces signos respiratorios y nerviosos.

- Muerte

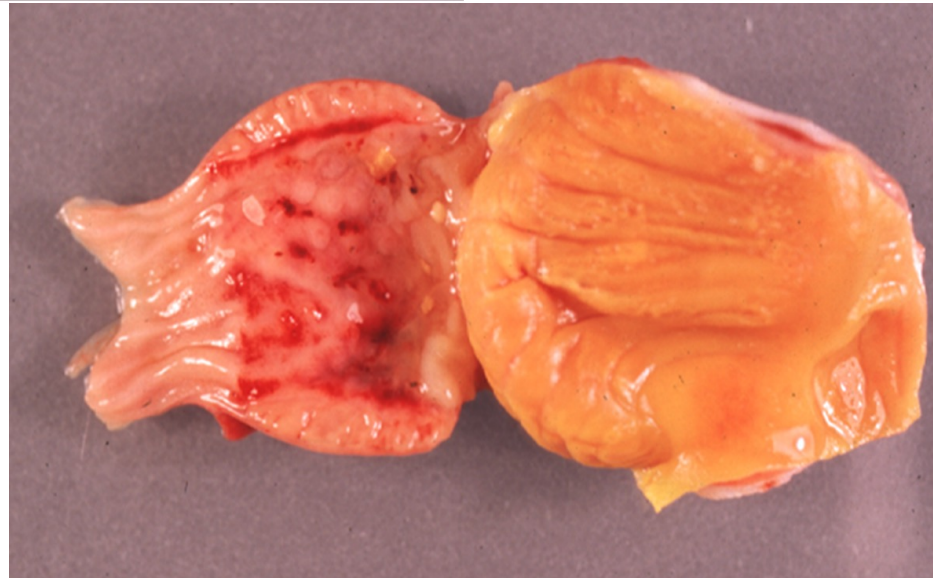
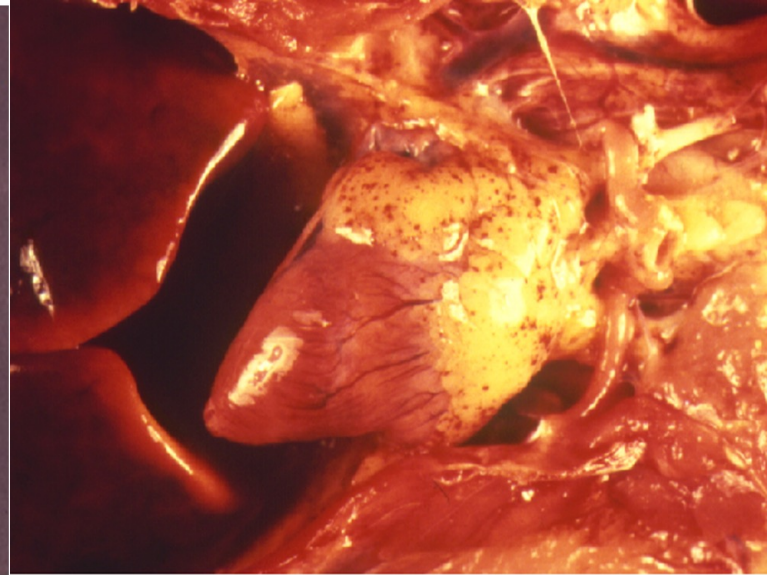
Sólo se reconoce que los subtipos H5 y H7 causan IAAP

El sitio de escisión de la hemaglutinina es un factor de virulencia crítico

Escisión de HA en la mayoría de las células; replicación sistémica; **daño al endotelio**; mortalidad alta y rápida debido a choque séptico y/o fallo de órganos.

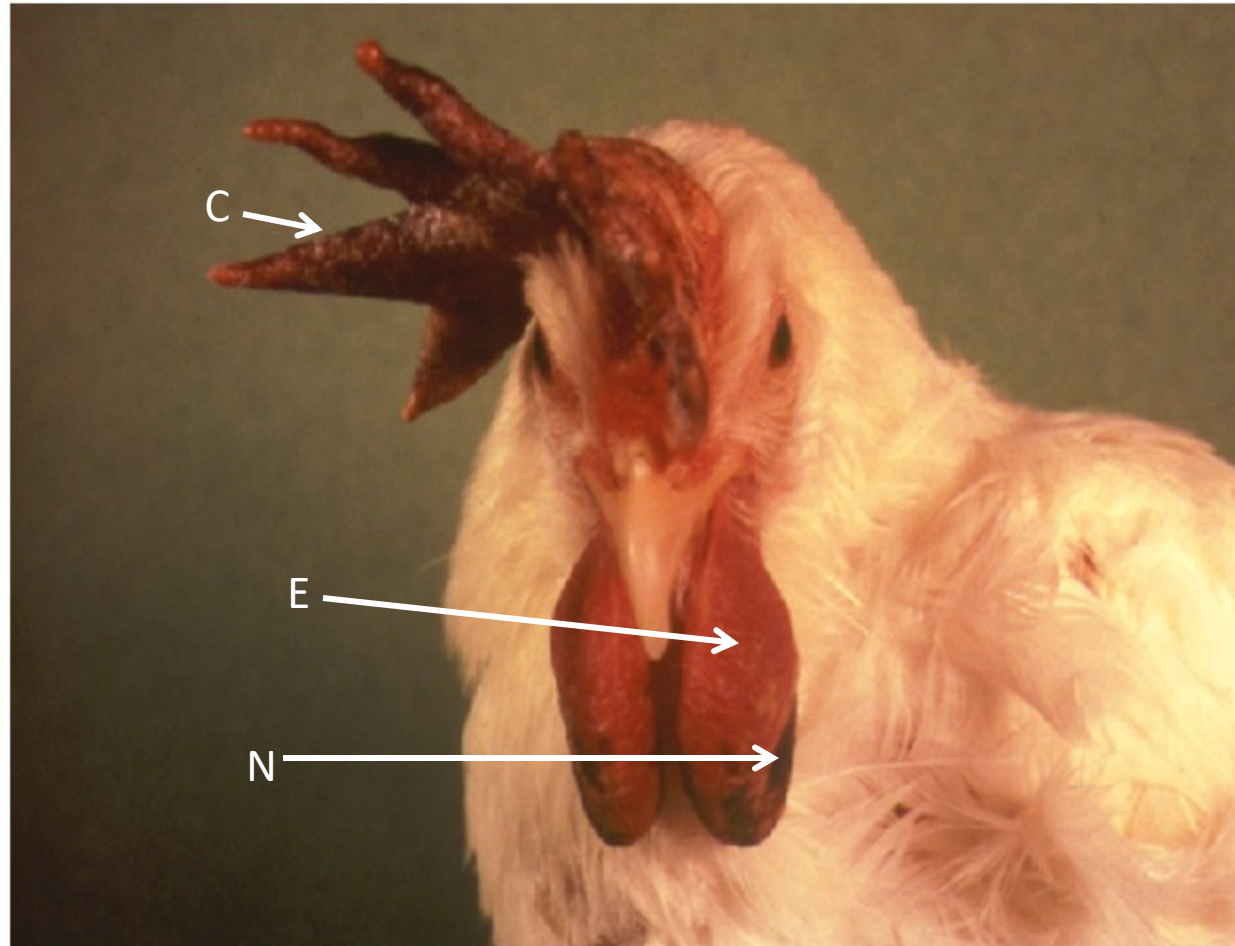
Los virus de IA de baja patogenicidad H5 y H7 pueden mutar a IAAP pero el potencial mutagénico de los virus H5 y H7 varía.

Hemorrhagia (H)



Source: USDA

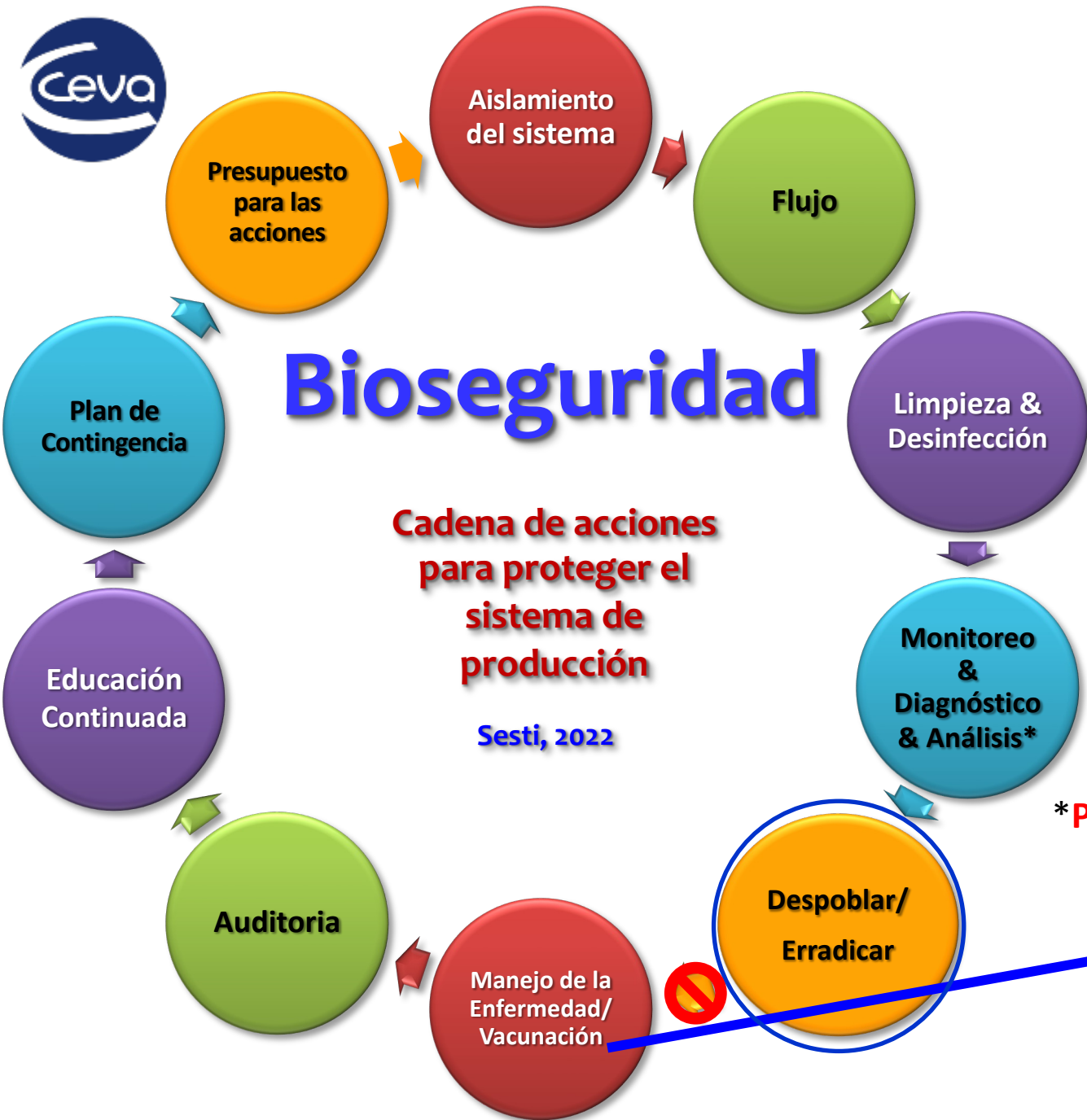
CIANOSIS (C), NECROSIS (N) y EDEMA (E)



Source: USDA



¿ Cómo prevenir y controlar la Influenza Aviar ?



*Positivo



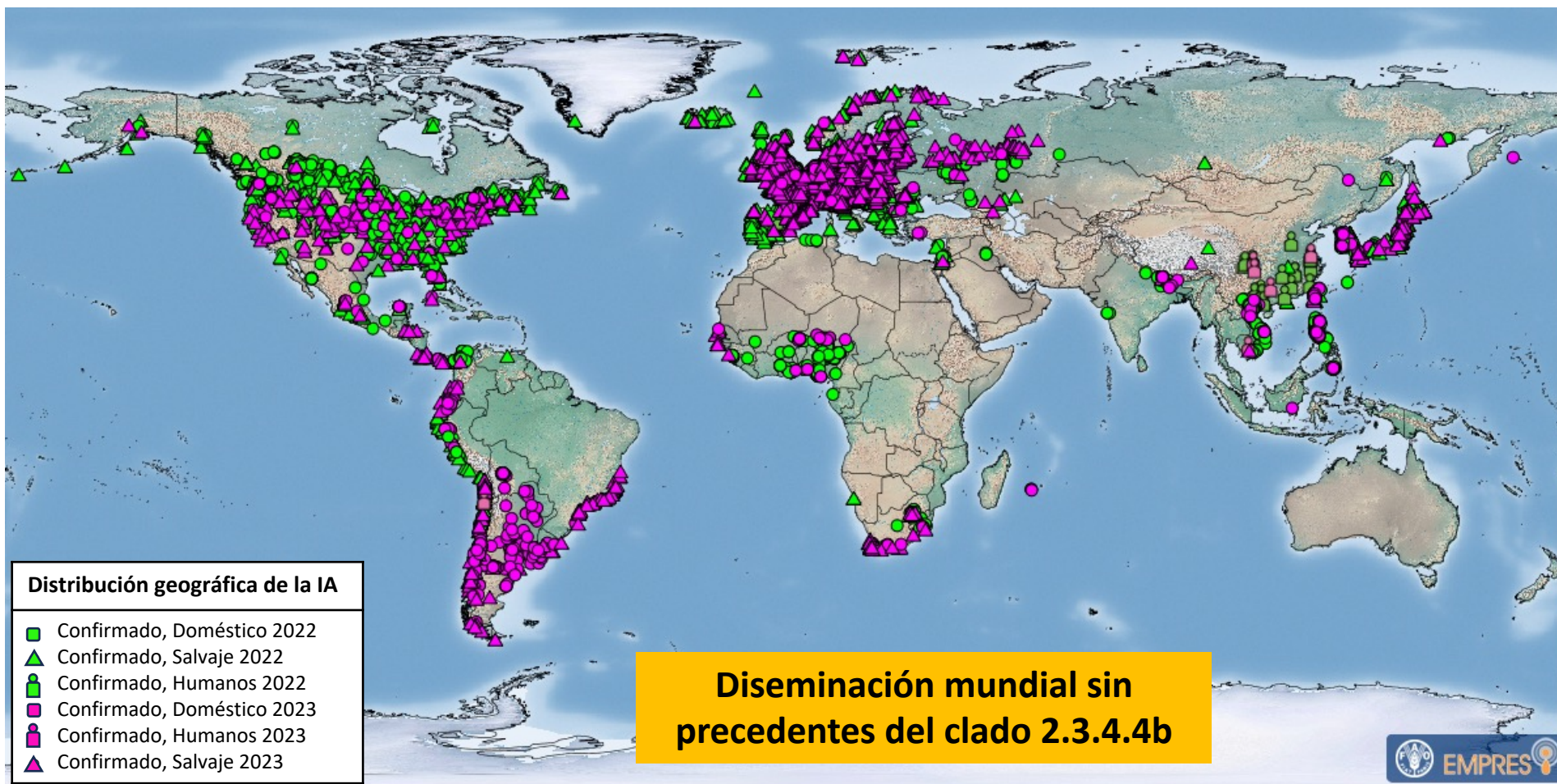
Objetivos de la vacunación



OBJETIVOS (pueden variar de un país a otro):

- Proteger la avicultura comercial
- Seguridad alimentaria
- Preservar líneas genéticas (reproductores, abuelos, pedigrí)
- Proteger todas las especies amenazadas

2023: Confirmación de IAAP H5NX en todo el mundo del 1 ene 2022 al 20 sept 2023 (FAO)



Reseña de Influenza aviar de abril a junio de 2023

European Food Safety Authority,
European Centre for Disease Prevention and Control,
European Union Reference Laboratory for Avian Influenza,
Cornelia Adlhoch, Alice Fusaro, José L Gonzales, Thijs Kuiken, Angeliki Melidou, Gražina Mirinavičiūtė, Éric Niqueux, Karl Ståhl, Christoph Staubach, Calogero Terregino, Francesca Baldinelli, Alessandro Broglio and Lisa Kohnle

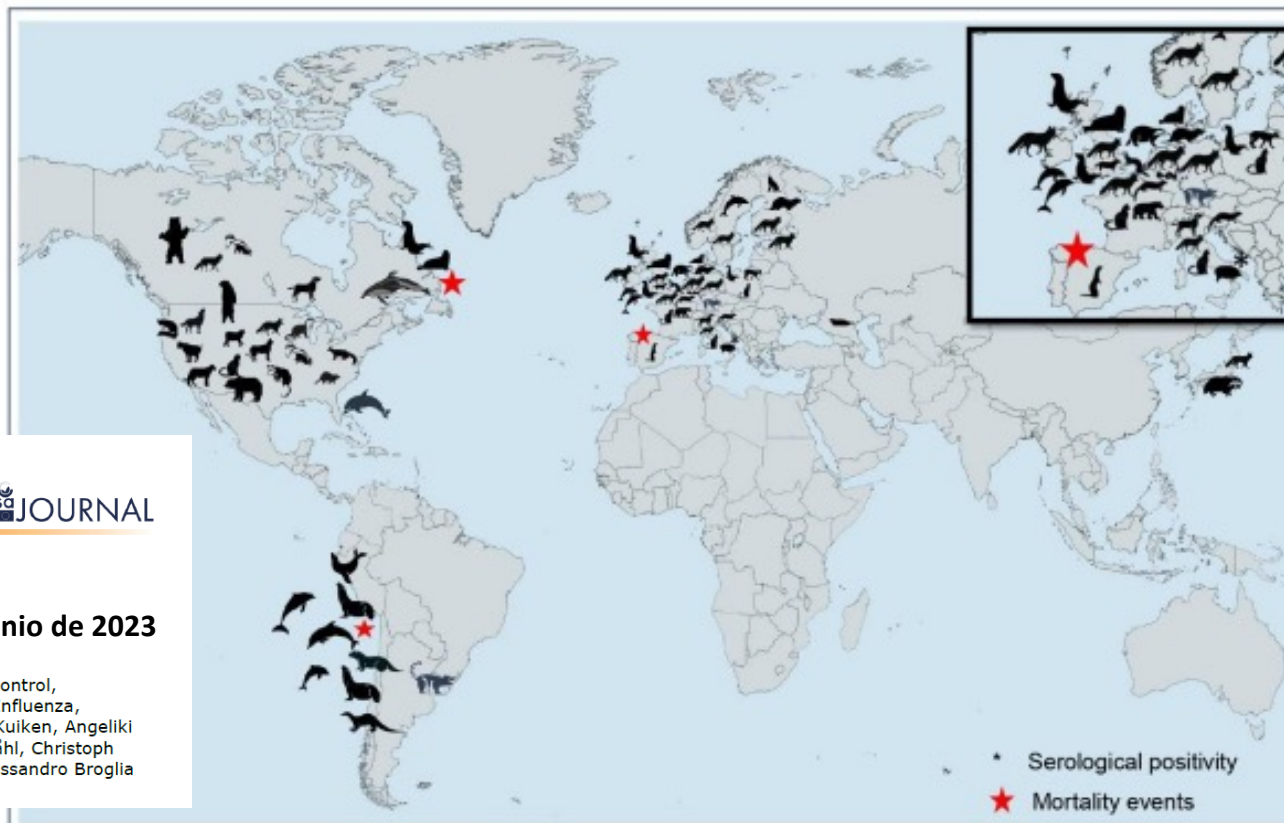


Figure 8: Geographic distribution of HPAI virus detections in non-human mammals since 2016 (based on Table 2)

Mayor riesgo zoonótico



Detecciones de a IAAP H5N1 en Latinoamérica (Luiz Sesti)

Virus = Influenza A

Subtipo = H5N1

clado = 2.3.4.4b (algunos aún no caracterizados)

OMSA (marzo 2024)

L. Sesti (informaciones de campo)

(...) orden de detección del virus
en América Latina
atp = aves de traspatio





Vacunación contra la IAAP H5N1 en América Latina (Luiz Sesti – marzo 2024)

- Positivos vacunando
- Positivos **NO** vacunando
- negativos al H5N1
- negativos al H5N1 vacunando

En Sudamérica (se vacunan solo aves de larga vida) →

- ✓ Vacuna vectorizada (rHVT-H5 de Ceva)
- ✓ Vacuna inactivada de subunidades H5 (Boehringer)
- ✓ Vacunas inactivadas (Ceva, Avimex, MSD)
- ✓ Varios programas. Los más eficaces involucran una vectorizada rHVT-H5 al primer día más inactivadas en el campo.

Ninguno de los países puede realizar DIVA por serología comercial



DOS PILARES PRINCIPALES DE PREVENCIÓN Y CONTROL

BIOSEGURIDAD

MONITOREO Y ERRADICACIÓN

Casos en zonas de alto nivel de bioseguridad (Europa, Norteamérica)

Casos en granjas de alto nivel de bioseguridad (plantel de reproductores, abuelos)



Problemas medioambientales (descarte de aves muertas)

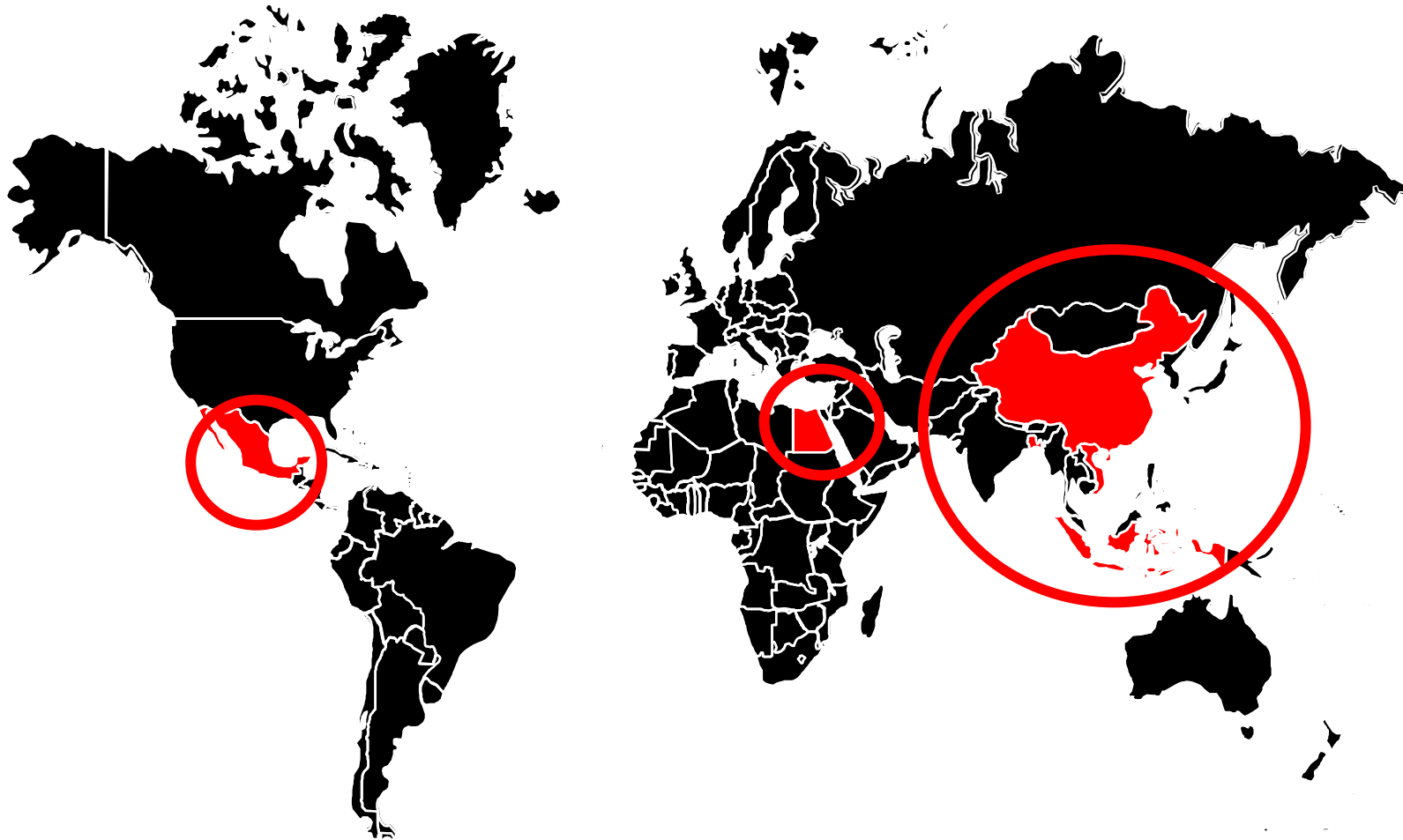
Problemas ético-sociales (despoblación, incluyendo aves sanas)

Problemas económicos (indemnizaciones, escasez de productos)



Política de Control

Vacunación contra IAAP hasta 2022





II

(Non-legislative acts)

REGULATIONS

COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) 2023/361

of 28 November 2022

supplementing Regulation (EU) 2016/429 of the European Parliament and the Council as regards rules for the use of certain veterinary medicinal products for the purpose of prevention and control of certain listed diseases

(Text with EEA relevance)



ANNEX XIII

Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI)

PART 1

SPECIFIC CONDITIONS FOR THE IMPLEMENTATION OF EMERGENCY PROTECTIVE VACCINATION FOR PREVENTION AND CONTROL OF HPAI

Vacunación

CRITERIOS

- Proteger contra mortalidad y signos clínicos;
- Reducir significativamente la excreción de virus;
- Prevenir la transmisión.

CÓMO MEDIRLA

- **$\geq 80\%$** de viabilidad posdesafío con virus de IAAP*, clado 2.3.4.4b;
- Al menos una reducción de **$2\log_{10}$** en comparación con el control;
- **$R < 1$**

*cepa de desafío local de referencia

Fuente: Mo J. *et al.*, 2023.



LA VACUNA "IDEAL" CONTRA IAAP

LA VACUNA IDEAL CONTRA IAAP

- Eficaz
- Compatible con DIVA (diferenciación de animales infectados de vacunados)
- Larga duración de inmunidad (sin refuerzo);
- El menor número posible de refuerzos (¿una sola inyección?);
- El menor número de manipulaciones en la granja (¿en la incubadora solamente?);
- Supera la interferencia de anticuerpos maternos
- Inmunogénica en pollos, pavos, patos, gansos, avestruces, aves de zoológico (pelícanos, pingüinos), etc.
- Segura



**¿CUÁL ES LA ESTRATEGIA DE
VACUNACIÓN EN SU PAÍS?**

¿Vacunación obligatoria o libre?

¿Subvencionada por el gobierno o no?

Programa de monitoreo obligatorio o no. ¿Subvencionado por el gobierno o no? Definir laboratorios acreditados y ensayo.

Ejemplo de vacunación francesa de patos (60 millones de aves/año, 2 dosis):

Ítem	Costo anual actualizado (M€), 3 oct 2023
Vacuna (incl. transporte)	27
Vacunación (0,36 €/pato)	32
Monitoreo	46
Total	105

Versus presupuesto de indemnizaciones de 2022: 650 M€ (MoA francés)



ELECCIÓN DE LA TECNOLOGÍA DE VACUNAS / PROGRAMA DE VACUNACIÓN

VACUNAS INACTIVADAS (emulsión de agua en aceite)

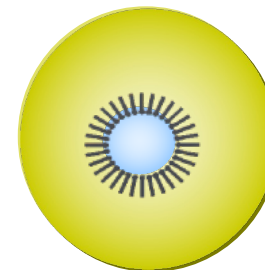
VENTAJAS

Enfoque « histórico »;

- Aún la gran mayoría de las vacunas contra IAAP usadas en todo el mundo;
- Éxito de la erradicación del virus en: Hong Kong, Italia (Swayne DE *et al.*, 2012);

Parámetros de protección por serología (Mo J. *et al.*, 2023):

- Protección clínica si el título de HI ≥ 32 ;
- Reducción de la excreción si el título de HI ≥ 40 .

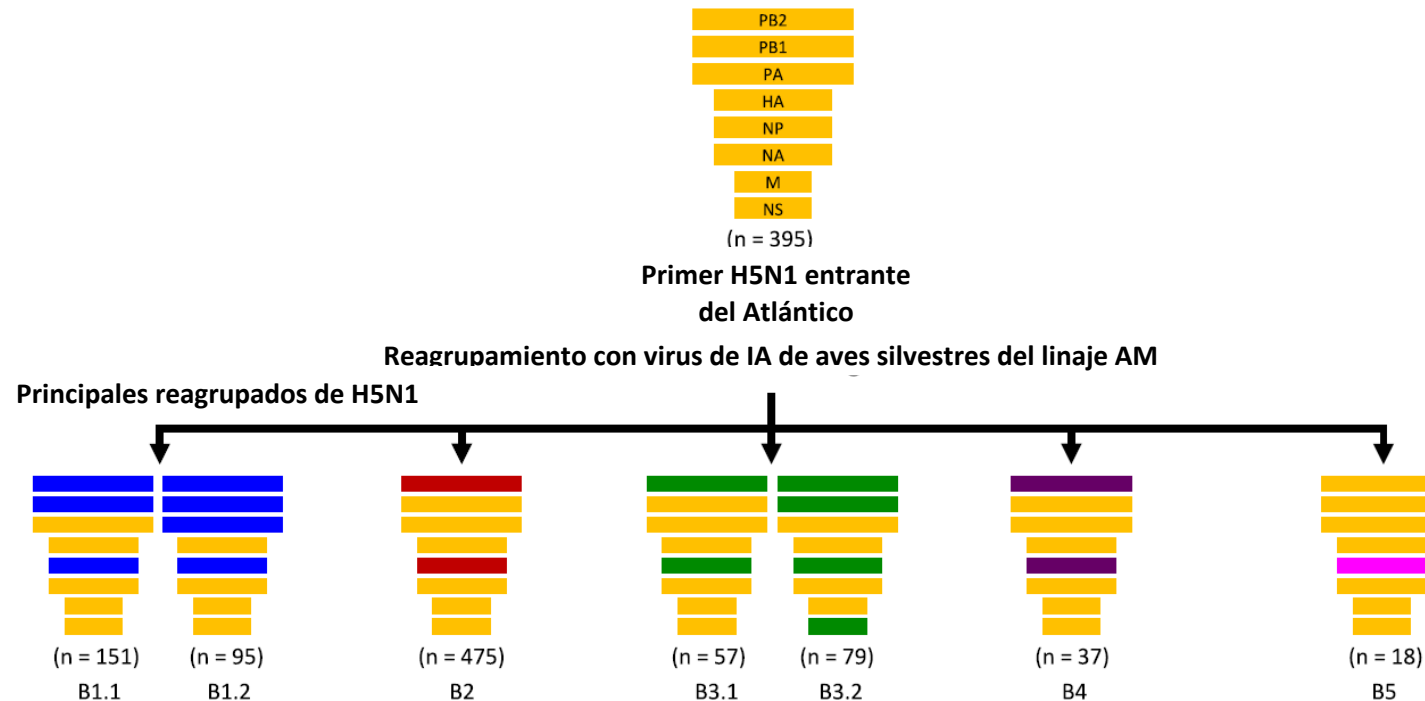
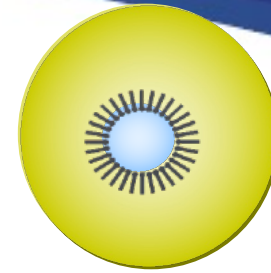


VACUNAS INACTIVADAS (emulsión de agua en aceite)

LIMITACIONES

« Compatibilidad » antigénica con la cepa de virus salvaje:

- H5Nx => **no suficiente**;
- H5N1 => ¡Atención! 1a introducción en Argentina: H5N5, luego H5N1
- H5N1, clado 2.3.4.4b => ¿Qué genotipo? EE. UU. = 21 genotipos (3 principales)



Fuente: Youk S. *et al.*, 2023.

VACUNAS H5 DE NUEVA TECNOLOGÍA



4 PRINCIPALES VACUNAS DE NUEVAS TECNOLOGÍA

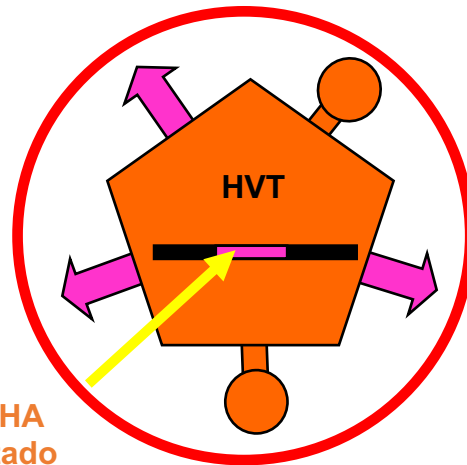
Subunidad



Recombinant subunit

(Gorry PR et al., 2007)

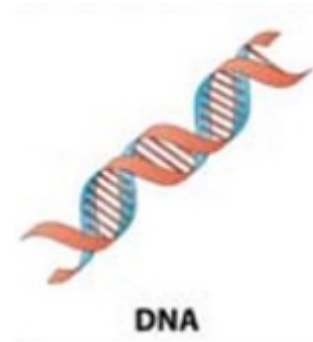
Vector



Gen HA
insertado

(Ceva)

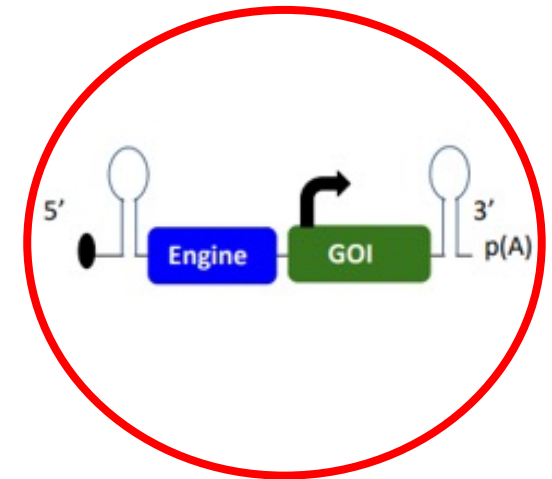
ADN



DNA

(Gorry PR et al., 2007)

ARN



(Ceva)

TECNOLOGÍA DE VACUNAS INACTIVADAS DE SUBUNIDADES:

Subunidad

Principal mejora:

Vacuna inactivada con posibilidad de DIVA (H5 POS / NP NEG)



Recombinant subunit

(Gorry PR et al., 2007)

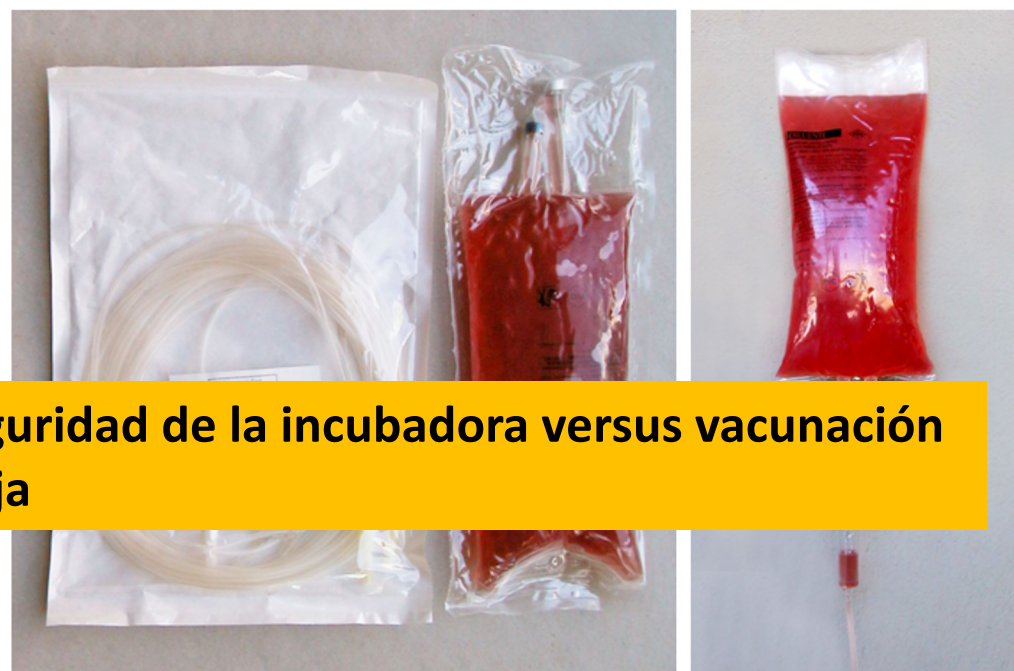
VACUNA VECTORIZADA (HVT-H5)



Almacenamiento de una vacuna asociada a células



Sterile Diluent for Marek's Vaccination



Consistencia, calidad, la cobertura más alta y bioseguridad de la incubadora versus vacunación en la granja

Incubadora, vía subcutánea, 1 día de edad, 0,2 ml


FRANCIA: autorización de uso
temporaria (6 abr 2023)


ARGELIA


EGIPTO


Irak +
Líbano,
Kuwait,
Jordania

BANGLA
DESH


VIETNAM


Licencias próximas a expedirse:

- Filipinas
- Sudáfrica

Vectormune AI:
300 millones de
dosis/año

2 mil millones de
aves vacunadas
desde su
lanzamiento

Licencias recientes:

- Azerbaiyán
- Bielorrusia
- Pakistán
- Uzbekistán

Registro pendiente:

- Unión Europea



EE. UU.: registrada, banco
de emergencia, no usada



MÉXICO +
Guatemala



REP.
DOMINICANA



PERÚ

BOLIVIA



URUGUAY

Últimos ensayos de desafío publicados

Clado	País	Cepa de referencia	Autor	Transmisión
2.3.4.4b	Hungría	A/goose/Hungary/1030/2017	Palya 2018	R0=0!
	Egipto	A/chicken/Egypt/Alex-2/2017	El-Shall 2021	na
	Países Bajos	A/chicken/Netherlands/21038165-006010/2021_H5N1_PB2_2021-11-07_LUTJEGAST	Germeraad 2023	R0=0!

Últimas novedades (2023):

- México (SENASICA): Pollos SPF, clado 2.3.4.4b, virus MX: **100 %** protección;
- EE. UU. (USDA APHIS), pollos SPF y pollos de engorde comerciales, clado 2.3.4.4b, virus US: **90-95 %** protección; reducción de excreción
- Vietnam (Centro Nacional de Diagnóstico Veterinario): 2.3.4.4b (H5N1 y H5N8) y 2.3.4.4h (H5N6), virus VN, pollos de engorde nativos: **>80 %** protección y marcada reducción de excreción.



HERRAMIENTAS DE DIVA

Serología

	ELISA NP ¹	ELISA H5 ²
Vacunado	-	+
Infectado H5Nx	+	+

Recomendaciones:

(1): ID Screen® Influenza A Nucleoprotein Indirect; código: FLUNPS (ID Vet)

(2): ID Screen® Influenza H5 Indirect ELISA kit; código: FLUH5S (ID Vet).

PCR

	M RT-PCR	H5 RT-PCR (ARN)	H5 PCR (ADN)
Vacunado (rHVT-H5)	-	-	+*
Infectado H5Nx	+	+**	-

* PCR solo de bazo o muestras de pulpa de plumas (Vectormune AI);

** de hisopados orofaríngeos/cloacales.

PROGRAMAS DE VACUNACIÓN RECOMENDADOS

**Advertencia: los programas recomendados se deben ajustar a la situación epidemiológica local y la normativa nacional.
Consulte con el veterinario.**

PONEDORAS COMERCIALES / REPRODUCTORAS PESADAS

Día 0	rHVT-H5
2-4 semanas antes del inicio de la producción de huevos	Vacuna H5 inactivada*

*estimula títulos de anticuerpos, pero contradice la estrategia de DIVA, excepto si VLP o subunidad.

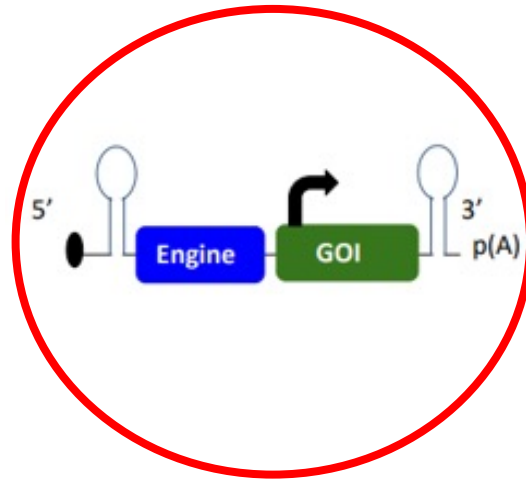
POLLOS DE ENGORDE COMERCIALES/ POLLOS NATIVOS

Día 0	rHVT-H5
-------	---------

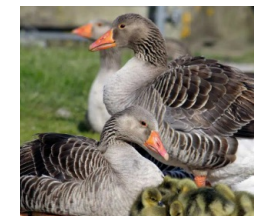
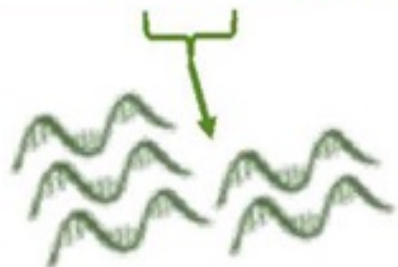
Mensajes centrales de rHVT-H5:

- **Protección y reducción de la excreción contra un amplio espectro de clados**
- **Detiene la transmisión: $R < 1$ contra clado 2.3.4.4b**
- **Aplicación en la incubadora**
- **Compatible con DIVA**
- **Duración de la inmunidad de 100 semanas**
- **Induce inmunidad humoral y celular**
- **Segura**
- **Ampliamente usada en pollos en todo el mundo (300 M de aves vacunadas/año)**
- **Vacuna preparatoria antes del refuerzo con vacuna inactivada en aves de larga vida**

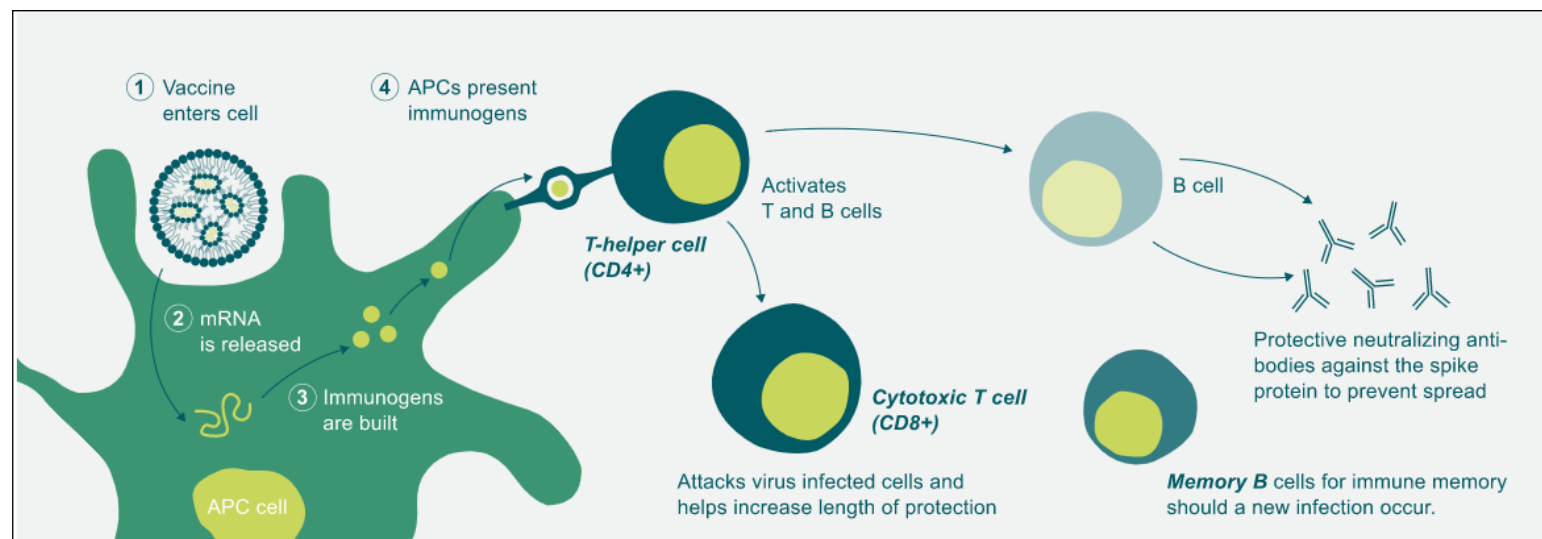
VACUNA DE NUCLEÓTIDOS (SRV)



Self-amplifying mRNA



Codificación de ARN sintético para el gen de influenza aviar H5 a partir de las cepas más recientes de virus de IAAP que circulan en Europa (clado 2.3.4.4b - 2016) + portador LION para ingresar en la célula



RNA H5: control de transmisión (patos)

Aves	Desafío	Vacuna	Tasa de transmisión (R_0)
Patos (mulos)	Virus IAAP H5N1 (clado 2.3.4.4b), sem. 7	RNA H5 (d1+d28 im)	0,62 (0,03-2,7) << 88 (29,7-186)

Experimental vaccination of mule ducks under field conditions against highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus of clade 2.3.4.4b



B. Grasland, A. Schmitz, E. Niqueux, M. Andraud, R. Busson, N. Morin, C. Guillemoto, A. Orosco, F. Souchaud, FX. Briand, C. Martenot, M. Cherbonnel, P. Massin, K. Louboutin, I. Pierre, M. Delpont, L. Pouvelle, S. Soubies, N. Rose, M. Amelot, A. Keita, J-L. Guérin, N. Eterradossi

Mensajes centrales de RNA H5 (nucleótido):

- **Detiene la transmisión: $R < 1$ contra clado 2.3.4.4b**
- **Eficaz en una amplia gama de aves, incl. pollos, patos, gansos**
- **Compatible con DIVA**
- **Induce inmunidad humoral y mediada por células**
- **Aplicación en la incubadora y la granja**
- **Segura**
- **Completamente sintética**
- **Rápidamente actualizable y disponible frente a un objetivo en movimiento.**

⋮

- Comunicación entre la industria y las autoridades es esencial
- Abordar las posibles consecuencias de iniciar la vacunación contra IAAP (p. ej., posibles prohibiciones de exportación)
- Se debe establecer una estrategia de control de IAAP a escala nacional, que incluya:
 - Refuerzo de la bioseguridad
 - Vacunación (población avícola objetivo, tecnología de vacunación, equipamiento/personal)
 - Seguimiento al éxito de la vacunación y a la circulación del virus de campo (DIVA)