

Ospina García, Juan Manuel¹
 Revelo-Cueva, María del Carmen²
 Cardona Maya, Walter D.¹

Virus A de la influenza aviar (H5N1): una nueva posible amenaza

Avian influenza virus A (H5N1): a potential new threat

Fecha de aceptación: mayo 2024

Resumen

El virus de la influenza aviar (VIA) H5N1, cepa altamente patógena, constituye una preocupación global debido a su capacidad de causar epidemias en humanos con una alta tasa de mortalidad. La revisión de la literatura realizada pretende describir aspectos generales y epidemiológicos del VIA H5N1, así como comprender el contexto actual de la infección. Partimos de la descripción de los VIA, de sus proteínas estructurales y de los tipos de cepas. Se plantea el origen del H5N1 a través de las mutaciones de proteínas estructurales que han permitido su adaptación y transmisión entre especies, generando brotes en humanos desde 1997. Se hace una revisión cronológica de los casos registrados en Asia, Europa y África, y se destaca que en Norteamérica y América del Sur se han notificado casos en aves, humanos y mamíferos. Con esta revisión se evidencia la importancia de la vigilancia continua y la investigación para prevenir brotes futuros y desarrollar estrategias efectivas de control, que incluyen medidas preventivas y terapéuticas.

Palabras clave: *epidemia, aves, patogenicidad, zoonosis, mutaciones.*

Abstract

The highly pathogenic avian influenza virus (AIV) H5N1 is a global concern due to its ability to cause epidemics in humans with a high mortality rate. The literature review undertaken aims to describe general and epidemiological aspects of the H5N1 AIV, as well as to understand the current context of the infection. It starts with the description of AIVs, their structural proteins and types of strains. The origin of H5N1 is raised through mutations of structural proteins that have allowed its adaptation and transmission between species; generating outbreaks in humans since 1997. A chronological review of the cases reported in Asia, Europe and Africa is made and it is highlighted that in North America and South America, cases have been reported in birds, humans and mammals. The review shows the importance of continuous surveillance and research to prevent future outbreaks and develop effective control strategies, which include preventive and therapeutic measures.

Keywords: *epidemic, birds, pathogenicity, zoonosis, mutations.*

Introducción

El virus de influenza aviar (VIA) H5N1 es una cepa viral altamente patógena que afecta principalmente a las aves, aunque también ha provocado varias epidemias en humanos en diferentes partes del mundo.¹ Desde su aparición en humanos en 1997, ha generado preocupación en todo el mundo debido a su alta tasa de mortalidad en personas y aves infectadas.² Si bien los casos de transmisión de H5N1 de aves a personas son relativamente raros, la evolución

del virus es preocupante, en particular porque tiene el potencial de causar una pandemia mundial y provocar graves consecuencias en la salud pública, así como en la economía global.²

Los cambios estructurales en el VIA H5N1 permitirían su adaptabilidad y el contagio entre humanos, desencadenando una pandemia.³ La mutación del virus dificultaría el control y aumentaría el impacto en la salud pública.³ En consecuen-

¹ Grupo Reproducción, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

² Laboratorio de Anatomía Animal, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador

Correspondencia: Dr. Walter D. Cardona
 Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
 Dirección electrónica: wdario.cardona@udea.edu.co

cia, vigilar al VIA H5N1 de alta patogenicidad a fin de entender cómo se propaga y cómo se puede prevenir su transmisión a los seres humanos, permitirá desarrollar mejores métodos de diagnóstico y vacunas más efectivas para prevenir su propagación. El objetivo de la presente revisión de la literatura es describir aspectos generales y epidemiológicos del VIA H5N1 altamente patógeno e intentar comprender el contexto actual de la infección.

Origen y clasificación de las cepas del virus de la influenza aviar tipo A

Los VIA tipo A están clasificados dentro de la familia *Orthomyxoviridae*, son virus envueltos con ARN monocatenario de sentido negativo, los cuales codifican ocho proteínas estructurales y ocho no estructurales.⁴ La hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA) son las dos glicoproteínas estructurales de superficie más importantes del virus que permiten su adherencia y propagación, respectivamente, en las células epiteliales de los tractos gastrointestinal y respiratorio; por lo tanto, constituyen los determinantes antigénicos del VIA.^{1,5} Las aves acuáticas silvestres y playeras como gaviotas, patos, gansos y cisnes se consideran su reservorio natural, y se suelen producir infecciones asintomáticas en ellas.³ Sin embargo, el VIA se transmite también hacia aves domésticas como pollos, pavos y codornices³ (figura 1).

Las proteínas estructurales HA y NA son propensas a mutaciones debido a la naturaleza del proceso replicativo del virus, que carece de un mecanismo de corrección de errores.⁶ En consecuencia, las mutaciones provocadas pueden cambiar la forma de las proteínas y su interacción con los sistemas inmunológicos del huésped; pudiendo producir el desarrollo de nuevas cepas.⁵ El VIA se clasifica de acuerdo con las proteínas HA y NA, cuyas combinaciones dan origen a diferentes subtipos del VIA; actualmente los de mayor importancia para la salud pública son: H5N1 y H7N9.^{1,6} A su vez, los virus de VIA se clasifican de acuerdo con el impacto patobiológico que generan en pollos con influenza aviar de baja patogenicidad (IABP) y de alta patogenicidad (IAAP).⁶

Los VIA de baja patogenicidad (VIABP) en su mayoría proviene de los subtipos H5 y H7, los cuales generan infecciones que suelen ser subclínicas en aves acuáticas silvestres; pero que en aves domésticas pueden ocasionar infecciones bien sea asintomáticas o con signos clínicos y lesiones en los sistemas respiratorio, digestivo y reproductivo.⁷ El primer reporte de VIA de alta patogenicidad (VIAAP) en aves silvestres se produjo en el año 2002 en Hong Kong, donde se identificó la cepa H5N1 asociada a una alta tasa de morbimortalidad en estas especies.^{8,9} De igual manera, esta cepa en aves galliformes ocasionó enfermedad sistémica acompañada de necrosis e inflamación en órganos viscerales, piel, sistema nervioso y aparato cardiovascular con una alta tasa de mortalidad (90 a 100%).^{8,9}

Después de su aparición, los subtipos virales H5 han pasado por una extensa gama de mutaciones mediante la mezcla con otros subtipos del VIA.¹⁰ El gen de la HA de los virus H5 detectados en las últimas dos décadas se ha clasificado en diferentes clados filogenéticos (clado 0 hasta el clado 9) y distintos niveles de subclado.¹⁰ La mayoría de estos linajes virales se han identificado en áreas dispersas y

se han podido erradicar mediante el sacrificio o vacunación de aves domésticas.¹¹ No obstante, las cepas del virus H5 de la IAAP que llevan el gen HA del clado 2.3.4.4 han logrado circular de forma persistente entre aves silvestres, lo que ha conducido a su propagación en numerosos países y continentes.¹¹

Virus A (H5N1) de la forma altamente patógena

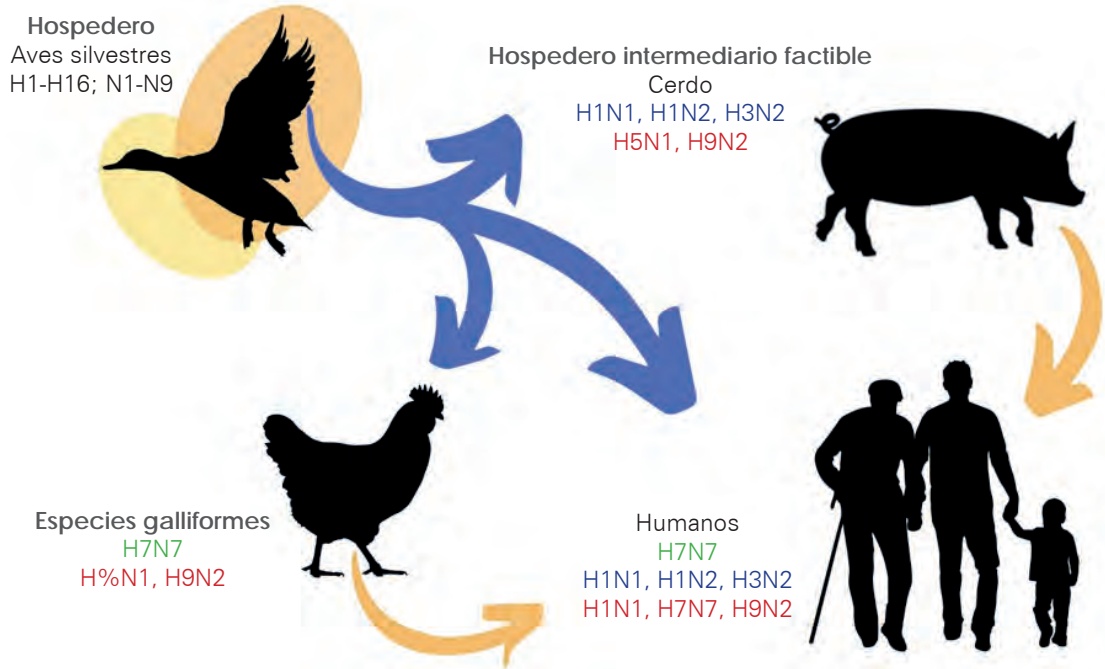
Se sugiere que las cepas del VIAAP surgen a partir del VIABP H5 y H7 mutados debido a largos periodos de circulación entre aves domésticas.¹² Las presiones de selección que determinan los cambios requeridos para la transformación de los VIABP a VIAAP no se conocen.¹² Se infiere que, al superar las barreras del huésped, el virus muta mediante las nuevas interacciones, surgiendo un virus antigénicamente nuevo que continúa circulando y adaptándose para evadir la respuesta inmune en la población comprometida.¹²

Cuando el virus nuevo posee las mutaciones adaptativas necesarias para sostener la transmisión, puede resultar en el cruce de la barrera entre especies.¹³ En este sentido, se propone una especie intermedia que funcione como recipiente de mezcla y que además tenga contacto continuo con diversos huéspedes, para facilitar el progreso evolutivo de los VIA.¹³ De esta manera, los VIA logran los reordenamientos y cambios adaptativos necesarios para una eficiente transmisión entre humanos.¹³ La replicación de los VIA en aves de corral se valora como parte decisiva en ese proceso de adaptación hacia los humanos.¹⁴ Sin embargo, también se menciona a los cerdos como recipiente de mezcla potencia del virus H5N1 de la IAAP para alcanzar las adaptaciones o nuevos genotipos con afinidad a los receptores epiteliales humanos¹⁴ (figura 1).

Los cerdos, además de ser fuente de transmisión directa de los VIA hacia diversas especies animales, entre ellas los humanos, se encuentran doblemente expuestos a la coinfección con influenza de origen aviar y mamífero.^{14,15} Los VIA aviares tienen afinidad con receptores específicos que tienen sacáridos terminados en ácido siálico α 2,3 galactosa; mientras que los VIA mamíferos tienen afinidad con receptores terminados en ácido siálico α 2,6 galactosa.^{14,15} No obstante, en el tracto respiratorio de los cerdos están presentes los dos tipos de receptores, lo que convierte a esta especie animal en un intermediario importante para la recombinación de los VIA de diversas fuentes y linajes.^{14,15}

Actualmente existen dos subtipos del VIA tipo A que circulan de forma habitual y eficiente entre humanos y que coinfectan a los cerdos, el H1N1 y el H3N2.¹⁶ Los demás subtipos capaces de causar infecciones en humanos (H5, H6, H7, H9 y H10) tienen una capacidad limitada y no sostenida para llevar a cabo la transmisión de persona a persona.^{1,16} Los virus provenientes de las cepas H5N1 y H7N9 de la IAAP han participado en la mayoría de infecciones en humanos en todo el mundo, con reportes esporádicos de infecciones variables en su gravedad, desde casos subclínicos o leves hasta enfermedades graves y mortales, y cuya detección en personas ha coincidido con la identificación de brotes en aves de corral.^{1,16}

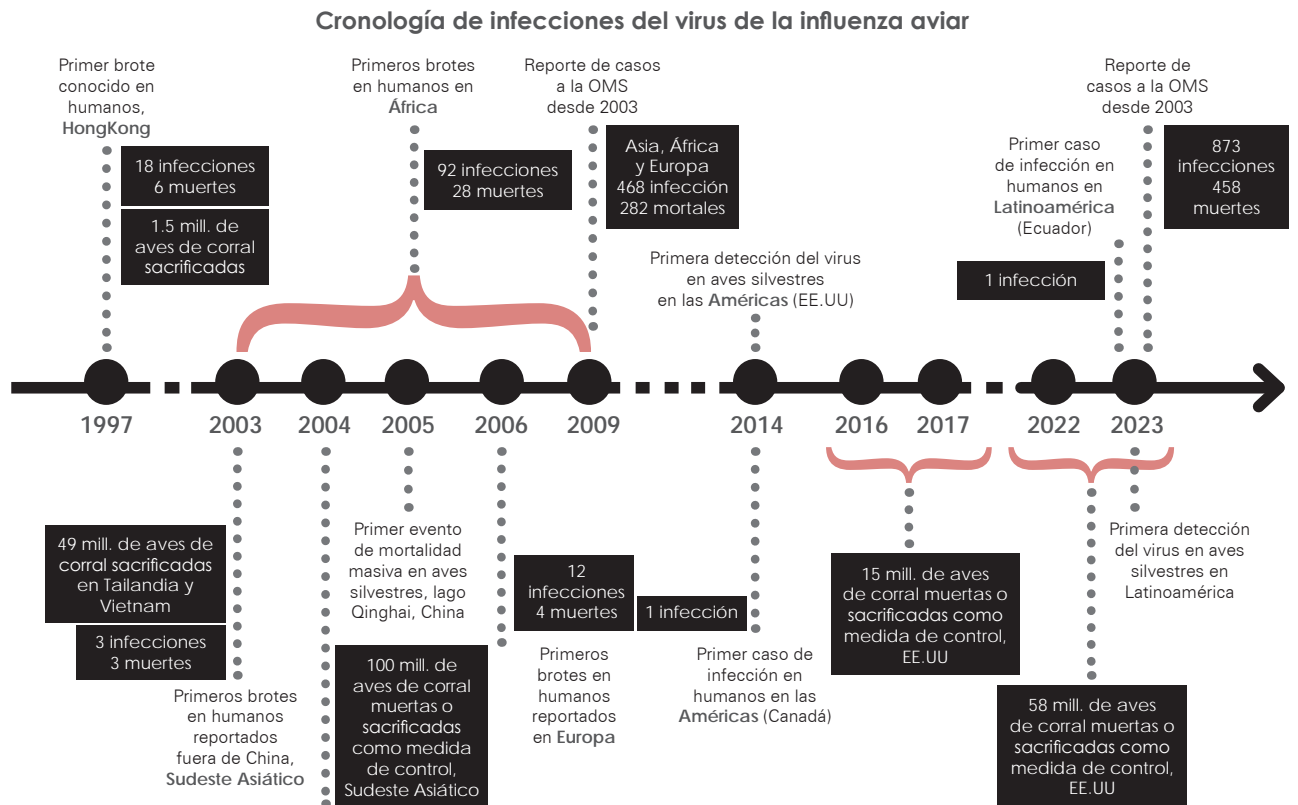
Figura 1.



Principales fuentes de infección del virus de la influenza aviar en humanos y potenciales hospederos intermediarios. Las aves acuáticas silvestres son la fuente de todos los virus de influenza; en rojo, los virus que pueden ser transmitidos de forma directa desde estas aves a humanos. En azul, via adaptados a cerdos que se han transmitido a humanos en el pasado. En amarillo, via adaptados a aves gallináceas que se han transmitido a humanos en el pasado.

Figura 2.

Cronología de los principales eventos de infección de los *VIAs* de alta patogenicidad en humanos, aves silvestres y aves de corral



Cronología de la infección del virus A (H5N1)
Desde 2003 hasta diciembre de 2023, la Organización Mundial de la Salud (OMS) notificó más de 860 casos de infección en humanos por la IAAP H5N1 en todo el mundo, con una letalidad superior a 50%.¹⁷ En la figura 2 se presentan algunos de los brotes más significativos del VIAAP H5N1 tanto en aves como en humanos.

En noviembre de 1997, en Hong Kong se reportó el primer brote conocido en humanos del VIAAP H5N1, relacionado con un linaje genético viral que había surgido un año antes en gansos domésticos en la provincia china de Guangdong.¹⁸ Se identificaron 18 casos de infección en humanos y se sacrificaron aproximadamente 1.5 millones de aves de corral para contener la propagación del virus.¹⁸ En 2003 se identificaron brotes en Asia (China, Vietnam, Tailandia, Camboya y Corea del Sur) por el VIAAP H5N1 en aves de corral y se notificaron tres casos de infección en ciudadanos de Vietnam.¹⁹ Como medida preventiva se sacrificaron alrededor de 14 millones de aves de corral en Tailandia y 45 millones en Vietnam.¹⁹ Debido a brotes periódicos, mucho más frecuentes en aves gallináceas que en humanos, tan sólo en 2004 más de 100 millones de aves de corral habían muerto a causa de la enfermedad o habían sido sacrificadas para contener la propagación del virus en el sudeste asiático.²⁰ En 2005 se notificó un evento de mortalidad masiva entre aves silvestres en el lago Qinghai, en China, a partir de las cuales se aisló el virus H5N1, esto constituyó el primer acontecimiento de este tipo entre aves silvestres.²¹ Meses después se presentaron brotes entre aves silvestres y de corral en distintos países del sudeste asiático y se notificó su propagación hacia países del Medio Oriente, Europa y África.²¹ De hecho, entre julio y agosto de 2005 se detectaron granjas avícolas en Rusia y Kazajistán con el VIAAP H5N1 de clado 2.2, genéticamente relacionado con los virus hallados en el lago Qinghai en China.²¹ La situación obligó al sacrificio de millones de aves, aunque no se identificaron infecciones en humanos.²¹

En África, los brotes en humanos con H5N1 se reportaron entre 2003 y 2009 y tuvieron lugar en tres países: Egipto, con 90 casos de infección y 27 muertes; Nigeria, que reportó una sola infección con desenlace fatal, y Yibuti, con un caso de infección no fatal.²² De igual manera, los primeros casos identificados en Europa se reportaron en octubre de 2005 en granjas avícolas del oeste de Turquía y Rumania.^{22,23} En el caso de Turquía, en 2006 se notificó a la OMS la ocurrencia de 12 infecciones en humanos, cuatro de las cuales generaron enfermedad mortal.²³ A partir de ese momento, los reportes del virus en el continente europeo han sido periódicos entre aves de corral y silvestres, coincidiendo con la migración de aves silvestres en otoño o grandes concentraciones de aves acuáticas en invierno.²³ Situación que, entre 2013 y 2017, condujo a que más de 13 millones de aves de corral resultaran muertas o sacrificadas debido a infecciones por el VIAAP, principalmente del subtipo H5N1.²³ Además, en septiembre y octubre de 2022 España reportó dos casos no fatales de personas infectadas con el virus en una explotación avícola, lo que llevó al sacrificio de 19 206 aves y la muerte de 130 941 debido a la infección.^{22,24}

En resumen, según los datos epidemiológicos del Sistema Mundial de Información sobre Enfermedades Animales (empres-i, <https://empres-i.apps.fao.org/>), entre 2010

y 2014 se reportaron 5 483 eventos periódicos de infecciones por el viaap h5n1 en aves domésticas, 4 095 brotes en Asia, 1 384 en África y cuatro en Europa. En este periodo se notificaron a la oms 233 casos de infección en humanos que estuvieron expuestos de manera constante a aves de corral infectadas, 125 de los cuales murieron.²² Sin embargo, la primera notificación de h5n1 en humanos en el continente americano se realizó el 8 de enero de 2014 en Canadá.²⁵ En este reporte se señalaba la muerte de una persona en territorio canadiense, pero que había sido infectada por el viaap h5n1 durante un viaje a Beijing, China.²⁵

De manera similar, en diciembre de 2014 el primer reporte en América de introducción del virus en aves tuvo lugar en Estados Unidos, donde se aisló un VIAAP H5N1 a partir de un ave migratoria infectada.²⁶ El VIA aislado de este reporte contenía genes de linaje euroasiático y cuatro genes de linaje norteamericano.²⁶ Posteriormente, el 30 de diciembre de 2021 se detectó el VIAAP H5N1 de origen euroasiático (clado 2.3.4.4b) en numerosas aves silvestres que fueron muestreadas en los estados de Carolina del Norte y Carolina del Sur. Esta detección se realizó dos meses después de que se encontraron 291 aves silvestres infectadas, hecho que sugirió una alta susceptibilidad, transmisión y dispersión continua de la infección entre aves silvestres.²⁷ Asimismo, el Servicio de Inspección Sanitaria de Animales y Plantas del Departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA-APHIS) notificó el 9 de febrero de 2022 la detección del virus H5N1 de la IAAP en una parvada de pavos comerciales en el estado de Indiana, éste fue el primer caso de IAAP encontrado en aves comerciales en Estados Unidos.²⁸ Mientras que el 28 de abril de 2022 se reportó en ese país el primer caso en humanos de infección por el virus H5N1 de la IAAP, también relacionada con una exposición constante con aves de corral infectadas.²⁹

Desde febrero de 2022, el USDA-APHIS ha reportado 1 081 brotes de IAAP por los virus H5N1 en más de 80 millones de aves comerciales y de corral²⁸ y 6 444 aves silvestres, incluyendo patos reales, buitres, águilas, búhos y cuervos.³⁰ Igualmente, según datos epidemiológicos notificados por EMPRES-i, entre el 1 de enero de 2021 y el 24 de mayo de 2023 se presentaron 11 290 brotes en aves de corral y silvestres causados por diferentes virus H5 de la IAAP, donde el subtipo H5N1 fue el de mayor número de casos reportados con 10 567. De acuerdo con los datos presentados, la propagación del virus entre las aves de corral y las aves silvestres representa un problema importante para la industria avícola en todo el mundo.

Situación en Latinoamérica

Los virus H5N1 del clado 2.3.4.4b de la IAAP que llegaron a Norteamérica a finales de 2021 se propagaron a Centroamérica y Sudamérica, lo que resultó en brotes en aves silvestres y de corral en varios países.³¹ Hasta el 18 de mayo de 2023, la OMS había recibido notificaciones de detección del virus de la IAAP en aves silvestres de quince países de América Latina y el Caribe (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, Guatemala, Honduras, México, Panamá, Perú, Uruguay y Venezuela), nueve de los cuales también reportaron la identificación brotes del virus en aves de granja o corral, esto constituyó una situación nunca antes registrada en esta región.³²

Paralelamente, desde la identificación del virus H5N1 de la IAAP en América y el Caribe, en 2014, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha registrado tres infecciones en humanos provocadas por H5N1.^{32,33} El primer caso en Estados Unidos y dos en Latinoamérica.³²⁻³⁴ Con respecto a estos últimos, el primer caso se notificó a la OPS el 9 de enero de 2023 en Ecuador, el cual ocurrió en una niña de nueve años, residente de una zona rural de ese país, que había tenido contacto con aves de corral de traspatio infectadas, las cuales murieron en su totalidad.^{32,33} De manera similar, el 29 de marzo de 2023, Chile reportó a la OMS el segundo caso de infección en humanos, un hombre de 53 años, por el virus H5N1 en Latinoamérica y el primero en ese país.³⁴ Por su parte, el Instituto de Salud Pública de Chile y la División de Influenza del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos identificaron que el virus tenía una HA del clado 2.3.4.4.³⁴ En ninguno de los casos mencionados se reportaron eventos fatales.

Infección del virus H5N1 de la IAAP en mamíferos

Además de extenderse ampliamente en aves silvestres y de corral en todo el mundo, también se han reportado transmisiones ocasionales de los virus H5N1 de la IAAP en diferentes mamíferos, además de los seres humanos, principalmente aquellos que se alimentan de aves silvestres o de corral infectadas o que se encuentran expuestos a entornos con elevada concentración del virus.^{12,35} El USDA-APHIS reportó desde mayo de 2022 hasta marzo de 2023, 144 mamíferos infectados con el virus H5N1 de la IAAP.³⁶ Asimismo, en la revista europea *Eurosurveillance* sobre vigilancia, epidemiología, prevención y control de enfermedades infecciosas se describió, en 2022, un brote del virus en visones de una granja en España, con un pico de mortalidad estimado en 4.3%.³⁷ Canadá, por su parte, reportó la identificación del virus en perros domésticos, zorrillos, visones, focas, mapaches, zorros y osos.³² Con respecto a Latinoamérica, hasta el 18 de mayo de 2023 tres países de la región (Chile, Perú y Uruguay) notificaron a la OPS la detección de infecciones por el virus H5N1 de la IAAP en mamíferos como delfines, nutrias marinas, coatís sudamericanos y lobos marinos.³²

La importancia de la detección de los VIA en mamíferos es que se ha observado a través de datos genéticos que, cuando ciertos mamíferos se infectan con el virus H5N1 de la IAAP, el virus puede experimentar un proceso evolutivo dentro del huésped y conducir a cambios genéticos.^{38,39} Estos cambios genéticos le permitirían al virus H5N1 replicarse de manera más efectiva en las vías respiratorias superiores humanas.^{38,39} Sin embargo, los virus H5N1 que circulan actualmente en aves y mamíferos no tienen la capacidad de unirse fácilmente a los receptores predominantes en las vías respiratorias de los seres humanos, y no se ha observado una transmisión eficiente del virus entre personas.⁴⁰

Prevención y tratamiento en humanos

La infección por el VIA en seres humanos puede tener una amplia gama de síntomas, desde leves como conjuntivitis o síntomas similares a los de la gripe, hasta casos más graves como neumonía.⁴¹ Los síntomas comunes incluyen: fiebre, tos, dolor de garganta, secreción nasal, dolores musculares, dolores de cabeza, fatiga y dificultad para respirar.⁴¹ Como medida preventiva, se recomienda evitar el contacto directo con aves silvestres infectadas, con superficies contaminadas por secreciones de aves infectadas y evitar el contacto cercano sin protección con aves de corral enfermas o muertas.⁴²

En cuanto al tratamiento, el oseltamivir y el zanamivir son inhibidores de la neuraminidasa y, por tanto, se utilizan para tratar pacientes con influenza. El zanamivir se concentra en los pulmones, tiene actividad antiviral en el plasma y conserva su eficacia contra cepas resistentes al oseltamivir.⁴³ Sin embargo, los ensayos clínicos para definir la mejor opción de tratamiento se ven limitados por la falta de pacientes con estas infecciones.⁴³ El gobierno de Estados Unidos tiene reservas de vacunas contra los VIA H5N1 y H7N9 para posibles propagaciones entre personas, y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) desarrollan nuevos virus de vacuna experimental (CW) cada año debido al constante cambio de los virus de la influenza.⁴²

Conclusión

En el contexto actual, las infecciones en humanos por el virus H5N1 de la IAAP suponen un riesgo de salud pública y una amenaza potencial, sobre todo si estos virus adquieren suficientes cambios adaptativos que les permitan alcanzar las características de virulencia para adherirse y replicarse en células humanas de manera efectiva. Esta situación podría desencadenar una pandemia de influenza aviar con importantes repercusiones de morbilidad y mortalidad entre los infectados y la correspondiente afectación en la economía global. Teniendo en cuenta la diseminación del virus H5N1 de la IAAP entre aves de corral y silvestres, así como el paso hacia humanos y otros mamíferos, se debe garantizar una red de vigilancia internacional continua del virus. Al tiempo que se hace urgente comprender a profundidad los mecanismos de patogenicidad y los cambios adaptativos del virus, para tomar acciones de control oportunas para la prevención y el desarrollo de una vacuna y/o tratamiento antiviral competente.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

Financiamiento: ninguno.

Referencias

- Li, Y.T., Linster, M., Mendenhall, I.H., Su, Y.C.F. y Smith, G.J.D., "Avian influenza viruses in humans: lessons from past outbreaks", *British Medical Bulletin*, 2019, 132 (1): 81-95. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldz036>.
- Chan, P.K.S., "Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997", *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 34 (Supplement 2): S58-S64. Disponible en: <https://doi.org/10.1086/338820>.
- Tong, S., Zhu, X., Li, Y., Shi, M., Zhang, J., Bourgeois, M. et al., "New world bats harbor diverse influenza A viruses", *PLoS Pathogens*, 2013, 9 (10): e1003657. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003657>.
- Fodor, E. y Te Velhuis, A.J.W., "Structure and function of the influenza virus transcription and replication machinery", *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2020, 10 (9). Disponible en: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a038398>.
- Webster, R.G., Bean, W.J., Gorman, O.T., Chambers, T.M. y Kawaoka, Y., "Evolution and ecology of influenza A viruses", *Microbiological Reviews*, 1992, 56 (1): 152-179. Disponible en: <https://doi.org/10.0.4.104/mr.56.1.152-179.1992>.
- Su, S., Fu, X., Li, G., Kerlin, F. y Veit, M., "Novel influenza D virus: epidemiology, pathology, evolution and biological characteristics", *Virulence*, 2017, 8 (8): 1580-1591. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1365216>.
- Ramey, A.M., Hill, N.J., DeLiberto, T.J., Gibbs, S.E.J., Caille Hopkins, M., Lang, A.S. et al., "Highly pathogenic avian influenza is an emerging disease threat to wild birds in North America", *The Journal of Wildlife Management*, 2022, 86 (2): e22171. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jwmg.22171>.
- Verhagen, J.H., Fouchier, R.A.M. y Lewis, N., "Highly pathogenic avian influenza viruses at the wild-domestic bird interface in Europe: future directions for research and surveillance", *Viruses*, 2021, 13 (2): 212. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/v13020212>.
- Yamaji, R., Saad, M.D., Davis, C.T., Swayne, D.E., Wang, D., Wong, F.Y.K. et al., "Pandemic potential of highly pathogenic avian influenza clade 2.3.4.4 A (H5) viruses", *Reviews in Medical Virology*, 2020, 30 (3): e2099. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/rmv.2099>.
- Evolution Working G., "Toward a unified nomenclature system for highly pathogenic avian influenza virus (H5N1)", *Emerging Infectious Diseases*, 2008, 14 (7): e1. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid1407.071681>.
- Li, Y., Li, M., Li, Y., Tian, J., Bai, X., Yang, C. et al., "Outbreaks of highly pathogenic avian influenza (H5N6) virus subclade 2.3.4.4 h in swans, Xinjiang, Western China, 2020", *Emerging Infectious Diseases*, 2020, 26 (12): 2956. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid2612.201201>.
- Long, J.S., Mistry, B., Haslam, S.M. y Barclay, W.S., "Host and viral determinants of influenza A virus species specificity", *Nature Reviews Microbiology*, 2019, 17 (2): 67-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0115-z>.
- Peacock, T.P., Swann, O.C., Salvesen, H.A., Staller, E., Leung, P.B., Goldhill, D.H. et al., "Swine ANP32A supports avian influenza virus polymerase", *Journal of Virology*, 2020, 94 (12):10-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.00132-20>.
- Ito, T., Couceiro, J.N.S.S., Kelm, S., Baum, L.G., Krauss, S., Castrucci, M.R. et al., "Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential", *Journal of Virology*, 1998, 72 (9): 7367-7373. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.72.9.7367-7373.1998>.
- Ma, W., Kahn, R.E. y Richt, J.A., "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*, 2009, 3 (1): 158.
- Petrova, V.N. y Russell, C.A., "The evolution of seasonal influenza viruses", *Nature Reviews Microbiology*, 2018, 16 (1): 47-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.118>.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), "Casos en seres humanos de infección por el virus A (H5N1) de la forma altamente patógena de la influenza aviar (HPAI H5N1) anteriores notificados a nivel mundial por país, 1997-2023", 2023.
- Bridges, C.B., Lim, W., Hu-Primmer, J., Sims, L., Fukuda, K., Mak, K.H. et al., "Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998", *The Journal of Infectious Diseases*, 2002, 185 (8): 1005-1010. Disponible en: <https://doi.org/10.1086/340044>.
- Whelan, M.G., Le, Q.B. y Hall, D.C., "The impact of experiences and perceptions of highly pathogenic avian influenza (HPAI) on water-related biosecurity behaviour in rural Vietnam", *Risk Analysis*, 2021, 41 (12): 2240-2265. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/risa.13753>.
- Tiensen, T., Chaitaweesub, P., Songserm, T., Chaisingh, A., Hoonsuwan, W., Buranathai, C. et al., "Highly pathogenic avian influenza H5N1, Thailand, 2004", *Emerging Infectious Diseases*, 2005, 11 (11): 1664. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid1111.050608>.
- Zhao, Z.-M., Shortridge, K.F., García, M., Guan, Y. y Wan, X.-F., "Genotypic diversity of H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses", *Journal of General Virology*, 2008, 89 (9): 2182-2193. Disponible en: <https://doi.org/10.1099/vir.0.2008/001875-0>.
- World Health Organization, "Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A (H5N1) reported to WHO, 2003-2023", 2023.
- Cattoli, G., Fusaro, A., Monne, I. y Capua, I., "H5N1 virus evolution in Europe: an updated overview", *Viruses*, 2009, 1 (3): 1351-1362. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/v1031351>.
- Aznar, E., Casas, I., Praetorius, A.G., Ramos, M.J.R., Pozo, F., Moros, M.J.S. et al., "Influenza A (H5N1) detection in two asymptomatic poultry farm workers in Spain, September to October 2022: suspected environmental contamination", *Eurosurveillance*, 2023, 28 (8): 2300107. Disponible en: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.8.2300107>.
- Yang, P., Pang, X., Zhang, Y., Wang, X., Zhang, D., Qian, H. et al., "Illicit poultry selling was probably the source of infection of the first H5N1 case in the Americas imported from Beijing", *Journal of Infection*, 2014, 68 (5): 505-506. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.01.010>.

26. Torchetti, M.K., Killian, M.L., Dusek, R.J., Pedersen, J.C., Hines, N., Bodenstein, B. *et al.*, "Novel H5 clade 2.3.4.4 reassortant (H5N1) virus from a green-winged teal in Washington, USA", *Genome Announcements*, 2015, 3 (2): 10-1128. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/genomeA.00195-15>.
27. Bevins, S.N., Shriner, S.A., Cumbee Jr, J.C., Dilione, K.E., Douglass, K.E., Ellis, J.W. *et al.*, "Intercontinental movement of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) clade 2.3.4.4 virus to the United States, 2021", *Emerging Infectious Diseases*, 2022, 28 (5): 1006. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid2805.220318>.
28. Animal and Plant Health Inspection Service, "2022-2024 Confirmations of highly pathogenic avian influenza in commercial and backyard flocks", 2024.
29. Centers for Disease Control and Prevention, "U.S. case of human avian influenza A (H5) virus reported", 2022.
30. Animal and Plant Health Inspection Service, "2022-2024 Detections of highly pathogenic avian influenza in wild birds", 2024.
31. World Health Organization, "Genetic and antigenic characteristics of zoonotic influenza A viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness", 2023.
32. Organización Panamericana de la Salud, "Actualización epidemiológica: brotes de influenza aviar causados por influenza A (H5N1) en la región de las Américas", 2023.
33. World Health Organization, "Human infection caused by avian influenza A (H5), Ecuador", 2023.
34. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, "Infección en seres humanos por el virus A (H5N1) de la influenza aviar altamente patógena en Chile", 2023.
35. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, "Informe técnico: virus de la influenza aviar A (H5N1) altamente patógena", 2023.
36. Animal and Plant Health Inspection Service, "2022-2024 Detections of highly pathogenic avian influenza in mammals", 2022.
37. Agüero, M., Monne, I., Sánchez, A., Zecchin, B., Fusaro, A., Ruano, M.J. *et al.*, "Highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus infection in farmed minks, Spain, October 2022", *Eurosurveillance*, 2023, 28 (3): 2300001. Disponible en: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.3.2300001>.
38. Bogs, J., Kalthoff, D., Veits, J., Pavlova, S., Schwemmler, M., Mänz, B. *et al.*, "Reversion of PB2-627E to-627K during replication of an H5N1 clade 2.2 virus in mammalian hosts depends on the origin of the nucleoprotein", *Journal of Virology*, 2011, 85 (20): 10691-10698. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.00786-11>.
39. Gabriel, G., Czudai-Matwicz, V. y Klenk, H.-D., "Adaptive mutations in the H5N1 polymerase complex", *Virus Research*, 2013, 178 (1): 53-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2013.05.010>.
40. Kandeil, A., Patton, C., Jones, J.C., Jeevan, T., Harrington, W.N., Trifkovic, S. *et al.*, "Rapid evolution of A (H5N1) influenza viruses after intercontinental spread to North America", *Nature Communications*, 2023, 14 (1): 3082. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38415-7>.
41. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, "Infecciones por virus de la influenza aviar en humanos", 2022.
42. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, "Prevención y tratamiento con antivirales de infecciones por el virus de la influenza aviar en personas", 2022.
43. Reece, P.A., "Treatment options for H5N1: lessons learned from the H1N1 pandemic", *Postgraduate Medicine*, 2010, 122 (5): 134-141. Disponible en: <https://doi.org/10.3810/pgm.2010.09.2210>.