

¿PODRÍA LA GRIPE AVIAR A(H5N1) CAUSAR UNA NUEVA PANDEMIA?

COULD AVIAN INFLUENZA A(H5N1) CAUSE A NEW PANDEMIC?

Elisa Pérez-Ramírez¹; Irene Iglesias¹; Jorge Alvar²; Inmaculada Casas³.

1. Centro de Investigación en Sanidad Animal (CISA-INIA), CSIC, Valdeolmos, España.

2. Real Academia Nacional de Medicina de España

3. Centro Nacional de Gripe de la OMS. Centro Nacional de Microbiología-ISCIII

Palabras clave:

Gripe aviar;
H5N1;
Zoonosis;
Pandemia;
Una Salud.

Keywords:

Avian influenza;
H5N1;
Zoonosis;
Pandemic;
One Health.

Resumen

La gripe aviar es una de las enfermedades animales más devastadoras. Tiene un enorme impacto sanitario y económico y en algunos casos supone además un gran riesgo para la salud pública. Desde finales de 2020 estamos viviendo la epidemia de gripe aviar más grave de la historia, causada por el subtipo altamente patogénico H5N1, perteneciente al clado 2.3.4.4b. Esta cepa está provocando alteraciones muy importantes en la epidemiología del virus que nunca antes se habían observado: (1) una distribución geográfica ampliamente extendida que le confiere el carácter de panzootia, (2) aparición de brotes durante todo el año a diferencia de los patrones estacionales previos en otoño e invierno, (3) altas tasas de mortalidad no solo de aves de corral, sino también en aves silvestres y (4) una mayor frecuencia en los saltos del virus de aves a mamíferos. Para prevenir la transmisión del virus desde las aves silvestres a las de corral es importante mejorar la bioseguridad de las explotaciones avícolas, establecer planes de vigilancia virológica activa y pasiva, valorar los planes de vacunación en aves domésticas y desarrollar sistemas de alerta en tiempo real que nos permitan predecir periodos y áreas de alto riesgo de introducción de la enfermedad. Aunque los virus de la gripe aviar tienen una capacidad limitada de saltar a los humanos, este riesgo no debe infravalorarse, especialmente en la situación actual con máximos históricos de circulación del virus en animales. En España el Centro Nacional de Microbiología realiza un seguimiento muy estrecho de todos los casos de gripe A que son negativos a los subtipos estacionales H1 y H3, especialmente en personas que tienen contacto con animales. Para la prevención y el control de esta zoonosis es fundamental establecer una colaboración efectiva y estable entre los profesionales de sanidad animal, salud pública y medio ambiente.

Abstract

Avian influenza is one of the most devastating animal diseases. It has a huge economic and sanitary impact and, in some instances, it represents a great risk for public health. Since late 2020 we are experiencing the most severe avian influenza epidemic in history, caused by the highly pathogenic subtype H5N1, belonging to clade 2.3.4.4b. This strain is causing important modifications in the epidemiology of the virus that have never been observed before: (1) a widely extended geographical distribution that confers the character of a panzootic, (2) occurrence of outbreaks throughout the year, unlike the previous seasonal patterns in autumn and winter, (3) high mortality rates not only in poultry, but also in wild birds and (4) more frequent spillovers from birds to mammals. In order to prevent the transmission of the virus from wild birds to poultry, it is important to improve the biosecurity of poultry farms, establish active and passive virological surveillance programs, assess vaccination strategies for domestic birds and develop real-time alert systems that are able to predict periods and areas at high risk for disease introduction. Although avian influenza viruses have limited capacity to jump to humans, this risk should not be underestimated, especially in the current situation with extremely high viral circulation in animals. In Spain, the National Center for Microbiology closely monitors all human cases of influenza A that are negative for the H1 and H3 seasonal subtypes, especially in patients who have contact with animals. For the prevention and control of this zoonosis it is essential to establish an effective and stable collaboration between professionals of the animal health, public health and environmental sectors.

Autor para la correspondencia

Elisa Pérez-Ramírez

Centro de Investigación en Sanidad Animal (CISA-INIA), CSIC

28130 · Valdeolmos, Madrid, España.

Tlf.: +34 91 620 23 00 | E-Mail: perez.elisa@inia.csic.es

¿PODRÍA LA GRIPE AVIAR A(H5N1) CAUSAR UNA NUEVA PANDEMIA?

Pérez-Ramírez E, et al.

An RANM. 2023;140(02):194 - 201

INTRODUCCIÓN

El significativo impacto global de la superpoblación y las actividades humanas sobre los ecosistemas terrestres ha llevado a que gran parte de la comunidad científica proponga una nueva época geológica, el Antropoceno. Esta nueva época está caracterizada por las repercusiones que tienen en el clima y la biodiversidad tanto la rápida acumulación de gases de efecto invernadero como los daños irreversibles ocasionados por el consumo excesivo de recursos naturales. En 2009 Rockström y Steffen, entre otros, definieron los «límites planetarios» como nueve procesos interconectados cuya estabilidad es clave para mantener la habitabilidad del planeta Tierra (1). Algunos de estos límites, como el cambio climático, la integridad de la biosfera o los cambios en el uso del suelo y el agua, están directamente relacionados con la existencia y estabilidad de las grandes masas forestales y la pérdida de biodiversidad (2). El enunciado de los Objetivos para el Desarrollo Sostenible 2015-2030, no es sino la interpretación que las Naciones Unidas hacen para un mundo mejor, en el que no se descontextualice el individuo de la sociedad, ni ésta de su entorno, ni el entorno de un medioambiente que lo engloba todo. La Salud comparte esta visión integral.

A medida que el ser humano reduce la biodiversidad como consecuencia de la sobreexplotación de recursos y se colonizan espacios en los límites de ecosistemas prístinos, aumenta el riesgo de emergencia y propagación de enfermedades. Mientras algunas especies se extinguen, aquellas con capacidad sinantrópica tienden a sobrevivir y prosperar, desde pequeños mamíferos hasta artrópodos vectores de microorganismos. Este hecho aumenta la probabilidad de que patógenos potencialmente peligrosos, que hasta entonces sólo circulaban en circuitos equilibrados y ajenos, sean transmitidos al ser humano. Los que a priori revisten mayor peligrosidad son los microorganismos de transmisión aérea tales como los virus de la gripe, los coronavirus e incluso algunos paramyxovirus como los virus Hendra y Nipah.

La historia de las pandemias ha tenido en el virus de la gripe un protagonista de primer orden desde finales del siglo XIX. A pesar de la sensibilización de los gobiernos y de la comunidad científica para establecer planes de prevención y contingencia de epidemias por posibles variantes altamente patógenas de este virus, no se consigue evitar la aparición de brotes en aves y en mamíferos. En este momento la epidemia causada por el virus de la gripe aviar (GA) H5N1 altamente patógena atrae una enorme atención, ya que se propaga con enorme facilidad entre las aves silvestres y de corral y presenta una letalidad de aproximadamente el 50% en el ser humano. Como veremos a continuación, este subtipo ha conseguido saltar desde las aves a diversas especies de mamíferos como visones, lobos marinos y zorros en distintas regiones del mundo. En el ser humano se detectan infecciones muy esporádicas -a veces graves-

aunque, de momento, no se ha podido constatar la transmisión directa intracomunitaria. El presente trabajo tiene como objeto desgranar si la alta variabilidad y virulencia de los virus de la gripe, en particular el virus A(H5N1), podrían provocar una nueva pandemia en el ser humano.

SITUACIÓN ACTUAL DE LA GRIPE AVIAR: PANZOOTÍA EN AVES Y SALTO CADA VEZ MÁS FRECUENTES A MAMÍFEROS

Los virus de la GA se incluyen dentro del género Influenzavirus A, perteneciente a la familia *Orthomyxoviridae*. Se clasifican y nombran en función de dos glicoproteínas, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA), que se localizan en la superficie de su envoltura y que desempeñan funciones fundamentales de reconocimiento, entrada y salida del virus de las células del hospedador. Existen 18 tipos de HA y 11 tipos de NA, pero los subtipos H17, H18, N10 y N11 son exclusivos de los murciélagos. Del resto de combinaciones de HA y NA, la mayoría se han detectado en aves silvestres y especialmente en las acuáticas que son el reservorio natural de estos virus. Los virus de la gripe tienen una alta capacidad de generar nuevas variantes (3), usando para ello dos mecanismos: la “derivación antigénica” (mutaciones que producen pequeños cambios en los genes que codifican las proteínas HA y NA) y la “redistribución genética” (intercambio de segmentos del genoma cuando una célula es infectada a la vez por varios tipos de virus de gripe).

Es muy importante investigar en profundidad los virus de la GA, no solo por su impacto en sanidad animal, sino porque han tenido un papel clave en la generación de cepas pandémicas de gripe a lo largo de la historia. Las cepas causantes de la gripe española de 1918, la gripe asiática de 1957, la gripe de Hong Kong de 1968 o la gripe A pandémica de 2009 surgieron por redistribución genética de segmentos genómicos de virus de la GA y virus de gripe humana y en el último caso, también de gripe porcina (4).

La GA es una de las enfermedades animales más devastadoras, con un enorme impacto sanitario y económico. La patogenicidad de las cepas de GA varía en función de la especie afectada. Las más susceptibles son las aves de corral, en particular pavos y gallinas. A este respecto, se distinguen dos tipos de cepas o patotipos: de baja y de alta patogenicidad. Todas son infecciosas, pero sólo las de alta patogenicidad producen una enfermedad letal en un elevado porcentaje de las aves infectadas.

El número de brotes en aves domésticas ha aumentado de forma alarmante en los últimos 20 años y especialmente entre los años 2016 y 2023, con epidemias muy graves que han provocado la muerte de millones de aves en todo el mundo. Desde finales de 2020 estamos viviendo la epidemia de GA más grave de la historia, causada por el subtipo altamente patógeno H5N1, perteneciente al grupo genético o clado de la HA 2.3.4.4b. Según la Organización

Mundial de Sanidad Animal (OMSA), desde 2005 y hasta abril de 2023, el subtipo H5N1 ha causado la muerte de 479 millones de aves domésticas en todo el mundo, bien por acción directa de la enfermedad o por sacrificios preventivos para intentar frenar el avance del virus (5). Entre 2021 y 2023 se han producido más muertes de aves de corral por el subtipo H5N1 que en todos los brotes anteriores.

El clado del virus actual está provocando una serie de cambios nunca vistos en la epidemiología de la GA. En primer lugar, ha alcanzado una enorme distribución geográfica en muy poco tiempo. Ha afectado muy gravemente a Europa y Norteamérica y por primera vez ha alcanzado también a Sudamérica. De hecho, actualmente el virus está presente en todos los continentes excepto Australia y la Antártida (5). Por su gran incidencia y su distribución mundial la epidemia actual se considera una panzootia. En segundo lugar, el virus ha provocado brotes importantes durante la primavera y el verano, algo que hasta este momento nunca había ocurrido. Históricamente, los brotes de GA en Europa se limitaban a los meses de otoño e invierno, coincidiendo con el paso migratorio de las aves hacia sus zonas de invernada. Este cambio puede tener graves consecuencias porque hay un riesgo alto de que se convierta en un virus endémico en las poblaciones de aves silvestres, de forma que el salto a las aves domésticas se pueda producir en cualquier momento del año. En tercer lugar, esta cepa ha causado graves brotes en aves silvestres, algo que hasta ahora era muy infrecuente y que solo afectaba a unas pocas especies altamente susceptibles. Se han producido mortalidades sin precedentes en una enorme variedad de especies y muy especialmente en aves coloniales marinas (charranes, gaviotas, pelicanos...) (6). En cuarto lugar, esta cepa ha sido capaz de infectar a muchos mamíferos silvestres provocando altas tasas de mortalidad especialmente en focas y leones marinos de Europa y Sudamérica. Por lo tanto, este virus no supone solo un enorme riesgo para la industria avícola, sino que es una grave amenaza para la conservación de la biodiversidad (5). Finalmente, el virus H5N1 se ha detectado también en otras especies de mamíferos que tienen contacto estrecho con el ser humano como gatos domésticos en Polonia y Corea del Sur y en especies peleteras criadas en granjas en España (visones) y en Finlandia (zorros árticos, visones y perros mapache). El hecho de que el virus se esté detectando en muchas especies de mamíferos, algunos de ellos, como los visones, criados en altas densidades en granjas peleteras es preocupante porque aumenta las posibilidades de que la GA "ensaye" su adaptación a mamíferos y, por tanto, se acerque cada vez más al ser humano (7).

Algunas especies animales requieren especial atención y vigilancia por ser susceptibles a diversos tipos de gripe y por poder actuar, por tanto, como "cocteleras víricas". En este sentido son especies muy relevantes los cerdos y algunos mustélidos como los visones. Si estos animales sufren co-infecciones con virus de gripe humana y aviar/porcina se pueden generar, por redistribución genética, nuevas cepas de gripe potencialmente peligrosas (8).

HERRAMIENTAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL FRENTE A LA GRIPE AVIAR EN AVICULTURA. IMPORTANCIA DE LOS SISTEMAS DE VIGILANCIA EN TIEMPO REAL

La transmisión de la GA desde las aves silvestres a las domésticas representa un enorme desafío y exige una serie de medidas para prevenir y controlar la difusión de la enfermedad. A continuación se describen las más relevantes:

- La bioseguridad de las explotaciones avícolas constituye una barrera crucial para evitar la introducción de la GA en las granjas. Esta introducción puede ocurrir de diferentes maneras como el contacto con aves silvestres infectadas o la transmisión de una explotación afectada a otra a través de vehículos, materiales, personas o animales contaminados por el virus. Por lo tanto, es esencial que las explotaciones avícolas implementen rigurosas medidas de bioseguridad para reducir las posibilidades de entrada del virus (9).
- Los planes de vigilancia virológica activa y pasiva son una herramienta clave para detectar rápidamente la presencia del virus y tomar las medidas oportunas. En la Unión Europea, la vigilancia activa de la GA es obligatoria en aves domésticas sanas y voluntaria en aves silvestres y la vigilancia pasiva es obligatoria en aves muertas o enfermas tanto domésticas como silvestres (10).
- Las vacunas son una herramienta efectiva de prevención y control ya que protegen a las aves frente a la enfermedad y reducen de forma importante la excreción del virus, disminuyendo así su capacidad de transmisión y la contaminación ambiental. La vacunación por sí sola no constituye una solución completa, sino que es una medida complementaria que debe ir acompañada de una sólida vigilancia y seguimiento para demostrar la ausencia de enfermedad (5, 11). La estrategia de vacunación debe tener en cuenta la concordancia entre la cepa incluida en la vacuna y la que esté circulando, ya que el virus tiene una alta capacidad de mutación. Además, se deben considerar aspectos logísticos y económicos para que el plan de vacunación sea rentable y efectivo.
- Las restricciones de movimiento en zonas afectadas y el confinamiento de las aves de corral en instalaciones interiores son medidas esenciales para evitar el contacto con aves silvestres infectadas (10, 12).
- Los sistemas de alerta en tiempo real permiten predecir periodos y áreas de alto riesgo de introducción de la GA, tal como reconoce el informe de mayo de 2023 de la OMSA (5). Estos sistemas dependen fundamentalmente de los datos de vigilancia proporcionados por los servicios veterinarios de

cada país. La información está disponible en el sistema mundial de información sanitaria animal de la OMSA (WAHIS) que es la base de datos zoonosarios de referencia mundial en relación con enfermedades animales. Además, en aquellas zonas en las que se encuentran disponibles, se pueden incluir datos de movimientos de aves silvestres procedentes de las observaciones ornitológicas propias de cada país o de plataformas más globales que recojan este tipo de datos.

En España, el papel de las aves silvestres en la introducción de la GA es fundamental (13). Nuestro país acoge cada año a más de 1.500.000 de aves acuáticas migratorias invernantes procedentes de países como Francia, Alemania y Holanda que se han visto muy afectados por la GA altamente patógena en los últimos años. Aunque la introducción de la GA a través de las aves silvestres es inevitable, monitorizar la enfermedad y los movimientos de las aves migratorias permite anticiparnos a la misma y enfocar y reforzar las medidas de vigilancia y control en la industria avícola en función del riesgo en tiempo real. Con este objetivo en España se ha desarrollado un sistema de alerta en tiempo real llamado DiFLUcion (Figura 2). Este sistema identifica las zonas de riesgo de entrada del virus en España mediante el seguimiento de los movimientos de aves silvestres desde áreas afectadas por la enfermedad, combinando esta información con datos de notificaciones de casos de GA, temperaturas y fenologías ornitológicas en tiempo real (14). El sistema ha demostrado ser una herramienta efectiva para la toma de decisiones en las zonas de especial riesgo y vigilancia por parte de la Subdirección General de Sanidad e Higiene Animal y Trazabilidad del

Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación de España y ha recibido el reconocimiento de la comunidad científica con el premio Jose María Mayoral de vigilancia en salud pública 2021 de la Sociedad Española de Epidemiología.

En la situación actual, con una intensa circulación vírica a nivel mundial, es aún más importante reforzar los planes de vigilancia, prevención y control. Entender bien los cambios en la dinámica del virus y anticiparnos a él con herramientas en tiempo real como DiFLUcion es crucial para reducir su impacto y proteger al sector avícola de una enfermedad que supone un enorme riesgo para su estabilidad y rentabilidad.

VIGILANCIA VIROLÓGICA DE LA GRIPE AVIAR DESDE LA SALUD HUMANA. HACIA LA VACUNA UNIVERSAL DE GRIPE

Los virus de la GA representan un riesgo sanitario importante para los seres humanos de tres formas principales: (a) Transmisión directa de aves infectadas a humanos, especialmente cuando hay un contacto muy estrecho entre personas y aves domésticas, como en granjas avícolas o durante actividades de sacrificio y limpieza en explotaciones donde se ha producido un brote (15,16); (b) Generación de variantes nuevas por redistribución de los segmentos genéticos virales en hospedadores intermediarios, como cerdos, dando lugar a combinaciones que pueden infectar a los humanos; (c) Adquisición de mutaciones que permitan la adaptación a los mamíferos, incluidos los humanos, y la posible transmisión entre personas.

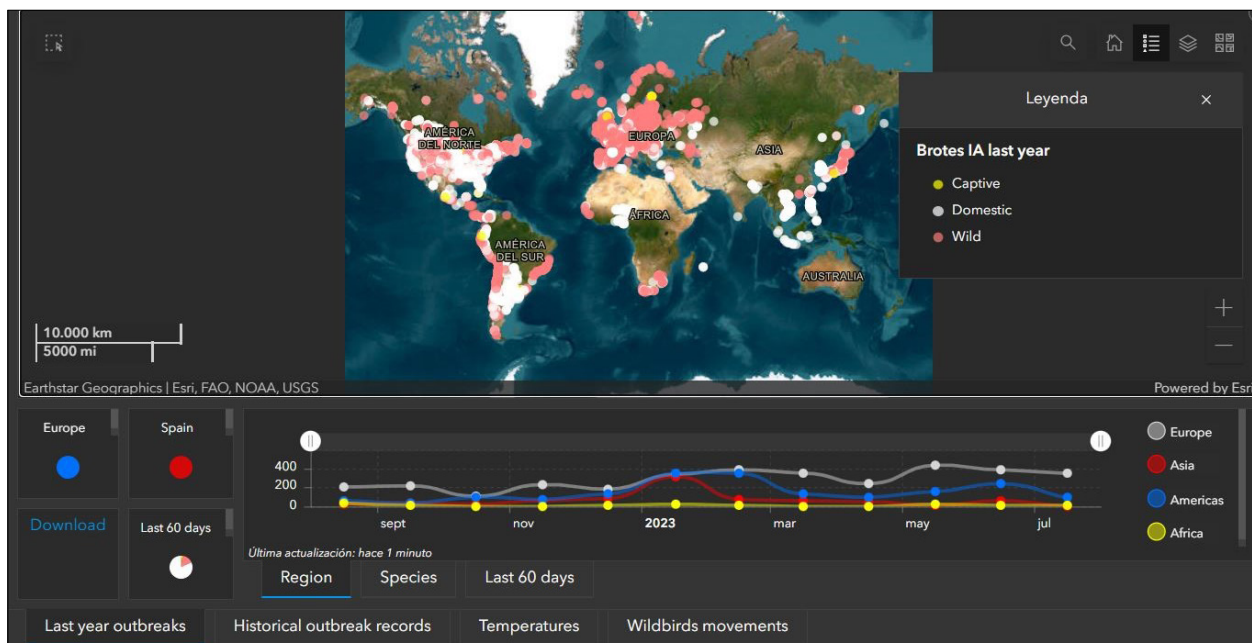


Figura 1. Situación de la GA en aves domésticas y silvestres a nivel mundial entre julio 2022 y julio 2023. Cuadro de mandos desarrollado por CISA-INIA-CSIC disponible en: <https://sgaicisic.maps.arcgis.com/apps/dashboards/8fd044ccc072431e919133b2949f350f>



Figura 2. Visor del sistema de vigilancia en tiempo real para la GA DiFLUcion en el que se visualizan movimientos de aves silvestres desde zonas afectadas de Europa a una zona concreta de España (líneas rojas), brotes de GA de alta patogenicidad (puntos rojos, siendo el diámetro proporcional al número de casos registrado en cada brote) y las alertas semanales activas en España en el momento de la captura de la imagen (triángulos rojos en diferentes comarcas ganaderas).

Afortunadamente los virus de la GA tienen una capacidad muy limitada de saltar al ser humano y por eso el número de casos en personas ha sido bajo hasta el momento (17), incluso en la situación actual de panzootía, con máximos históricos de circulación del virus en animales (5). Los síntomas en el ser humano pueden variar desde cuadros similares a la gripe estacional hasta casos de enfermedad grave y mortal. De hecho, aunque se han producido menos de 1000 casos de GA H5N1 desde 2003, la tasa de mortalidad es cercana al 50%. Actualmente, el riesgo de transmisión se considera bajo para la población general de la UE y bajo-moderado para los trabajadores de granjas avícolas y otras personas en contacto con aves y mamíferos potencialmente infectados (6).

Dado el potencial de los virus de la GA para originar pandemias, la vigilancia virológica en este caso va más allá de la vigilancia de la gripe estacional ya que incluye el estudio de casos humanos por subtipos de GA (H5, H7, H9), investigación de casos en áreas de riesgo, identificación de casos en trabajadores de granjas avícolas y agrupaciones inusuales de enfermedades respiratorias agudas (18). Aunque la transmisión de las aves a los humanos es poco común y la transmisión entre personas es aún más rara, es esencial prevenir y detectar de forma temprana los casos humanos debido al riesgo de redistribución genética que facilite una potencial transmisión entre personas. En España, estas infecciones son consideradas de Declaración Obligatoria tanto en salud humana (Orden SSI/445/2015, 9 de marzo) como en sanidad animal (RD 526/2014, 20 de junio). En Europa los casos humanos deben notificarse en las primeras 24 horas a través del Sistema de Alerta y Respuesta

Temprana de la UE y por el sistema de notificación del Reglamento Sanitario Internacional de la OMS. Además, se considera enfermedad profesional en personas trabajadoras expuestas a este virus (RD 1299/2006, 10 de noviembre).

El Sistema Mundial de Vigilancia y Respuesta de Gripe (GISRS), coordinado por el Programa Global de Influenza de la OMS (GIP), cuenta con 148 Centros Nacionales de Gripe (NICs) en 124 países, 7 Centros Colaboradores de la OMS (WHO-CC), 4 Laboratorios Reguladores esenciales y 13 Laboratorios de Referencia para AH5. En España, la Unidad de Virus Respiratorios y Gripe del Centro Nacional de Microbiología (ISCIII) es un NIC de la OMS desde 1968 y coordina la Red de Laboratorios Españoles especializados en Gripe (ReLEG) desde 1972. Hasta la pandemia de COVID-19, el Sistema de Vigilancia de Gripe en España (SVGE) recopilaba datos de diferentes sistemas de vigilancia, como los Sistemas Centinela de Vigilancia de Gripe, Enfermedades de Declaración Obligatoria, casos graves hospitalizados confirmados de gripe, notificación de brotes de gripe y mortalidad relacionada con gripe. La vigilancia de la gripe se realizaba desde la semana 40 hasta la semana 20 del año siguiente, y en los periodos estivales se mantenía una vigilancia virológica inter-temporada. Para la vigilancia virológica de la gripe, los médicos centinela recogían muestras de los pacientes y las enviaban a los laboratorios ReLEG, que debían tener la capacidad de diagnosticar los virus de la gripe A y B, subtipar los virus de la gripe A (H1/H3/H5), y enviar muestras representativas de los virus circulantes para su caracterización antigénica y genética al NIC en el CNM, y desde ahí su posterior envío al WHO-CC europeo.

La inclusión del SARS-CoV-2 en la vigilancia centinela de la gripe está permitiendo recopilar información crítica sobre las infecciones de ambos virus y se han fortalecido los sistemas de vigilancia para detectar las tendencias epidemiológicas y virales, la cocirculación viral, y evaluar su impacto en los sistemas de salud. Además, se ha puesto en marcha una Red Nacional de Laboratorios de Secuenciación genómica de SARS-CoV-2, también coordinada desde el NIC-CNM, que junto con la ReLEG podrán realizar la secuenciación genómica de los virus de la GA en caso de su dispersión en humanos o del inicio de una nueva pandemia de gripe asociada al subtipo H5.

Para identificar infecciones graves por el virus de la GA en atención primaria y en hospitales, se propone: (a) Preguntar a los pacientes sobre su exposición a aves de corral o animales silvestres en las dos semanas previas a los síntomas respiratorios; (b) Realizar pruebas para el virus de la gripe en pacientes con encefalitis viral inexplicable o meningoencefalitis sin diagnóstico etiológico; (c) Subtipar todas las muestras positivas para gripe A en pacientes hospitalizados para detectar los subtipos estacionales A(H1)pdm09 y A(H3) y descartar subtipos aviáres; (d) Enviar las muestras positivas para gripe A pero negativas para subtipos estacionales al NIC-CNM para su caracterización antigénica y genética. Si se detecta un virus H5/H7/H9 en laboratorios RELEG/RELECOV, también deberán ser enviadas al CNM para estudios complementarios y posterior envío al WHO-CC europeo (19,20).

El departamento de Preparación y Respuesta ante Emergencias Sanitarias de la Comisión Europea gestiona una adquisición conjunta para los países de la UE de vacunas contra la gripe pandémica, que se activarían en caso de una declaración de pandemia de gripe por la OMS o una emergencia de salud pública en la UE. Aflunov, que es la única vacuna autorizada en humanos contra la GA, es una vacuna inactivada con adyuvante que contiene un componente de virus H5N1 de un clado anterior al actual. La OMS enumera los virus candidatos para vacunas (CVV) desarrollados o propuestos. En una reunión en febrero de 2023, se propuso un nuevo CVV de virus H5 del grupo 2.3.4.4b similar a los virus aviáres H5 que circulan en la UE y EE.UU. Actualmente, no hay indicios de que los virus de la GA que circulan en aves en la UE y estados asociados, difieran antigénicamente de los CVV seleccionados previamente en Europa (21).

Se está trabajando en el desarrollo de vacunas universales contra la gripe debido a las limitaciones de las vacunas existentes. La vacuna universal debe tener una efectividad de al menos el 75%, protección contra una amplia gama de virus incluyendo los subtipos de la GA y ser adecuada para todos los grupos de edad. Los esfuerzos se centran en diferentes enfoques, como vacunas de hemaglutinina (22), vacunas basadas en nanopartículas (23, 24) y el uso de tecnología de ARN similar a las vacunas contra la COVID-19 para producir una vacuna contra los 20 subtipos de virus de gripe A y B conocidos.

CONCLUSIONES

- La GA es una enfermedad devastadora para la industria avícola con un enorme impacto económico y sanitario. La panzootia actual causada por el subtipo H5N1 está provocando alta mortalidad en aves domésticas y silvestres y supone actualmente un gran riesgo para la conservación de la biodiversidad.
- Los saltos cada vez más frecuentes del virus de aves a mamíferos son preocupantes y obligan a mantener una estricta vigilancia veterinaria que permita detectar la presencia del virus de forma temprana.
- En la industria avícola la puesta en marcha de medidas de bioseguridad, la vigilancia virológica continua y la vacunación son imprescindibles para controlar la propagación de la enfermedad. Los sistemas de alerta en tiempo real como DiFLUson son esenciales para proteger la estabilidad del sector avícola.
- La transmisión del virus de las aves a los humanos es un fenómeno poco frecuente, como demuestra el escaso número de casos detectados a pesar de todos los brotes que se han producido en aves desde 2021. La probabilidad de transmisión de persona a persona es todavía menor.
- Es muy importante prevenir la aparición de casos humanos por la posibilidad de que se produzca una redistribución de segmentos entre los virus de la GA y otros virus de la gripe estacional o adaptarse al ser humano de tal manera que mejore su capacidad de transmisión entre personas.
- En España se detectaron en 2022 dos muestras positivas mediante PCR en trabajadores de granjas infectadas gracias a las medidas de detección precoz establecidas a nivel nacional. La ausencia de síntomas, la baja carga viral y los resultados negativos de serología plantean la posibilidad de que se tratara de contaminaciones ambientales en lugar de verdaderas infecciones con replicación vírica y capacidad de transmisión.
- La vacuna de la gripe estacional no protege contra la infección por virus de la GA, por tanto, los trabajadores expuestos a aves infectadas deben mantener siempre las medidas de protección individual. Aun así, se recomienda que se vacunen cada año para evitar posibles co-infecciones de GA y gripe estacional que puedan generar nuevas variantes.
- Ante un resultado positivo para gripe A, se determinará el subtipo estacional (H1 o H3). En caso de no corresponder a dichos subtipos se descartarán los subtipos H5, H7 y H9. Esta prueba puede realizarse en los laboratorios de la ReLEG si disponen de la capacidad

o enviarse al NIC-CNM. Por tratarse de una alerta de interés nacional e internacional, la confirmación y caracterización mediante secuenciación genómica se hará en todos los casos en el CNM.

– Para la prevención y el control de esta zoonosis es imprescindible que se establezca una colaboración multidisciplinar ('Una salud') efectiva y estable entre los profesionales de sanidad animal, salud pública y medio ambiente.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rockström J, Steffen W, Noone K, et al. Planetary boundaries: Exploring the safe operating space for humanity. *Ecol Soc* 2009; 14(2):32.
2. Global Forest Watch, 2020. Disponible en: <https://www.globalforestwatch.org/>
3. Chen R, Holmes EC. Avian influenza virus exhibits rapid evolutionary dynamics. *Mol Biol Evol*. 2006; 23:2336–41. <https://doi.org/10.1093/molbev/msl102>.
4. Horimoto T, Kawaoka Y. Pandemic threat posed by avian influenza A viruses. *Clin Microbiol Rev*. 2001 14(1):129-49. doi: 10.1128/CMR.14.1.129-149.2001.
5. Swayne DE, Sims L, Brown I, et al. Technical item, World Organization for Animal Health (WOAH). 2023; <https://www.woah.org/app/uploads/2023/05/a-90sg-8.pdf>
6. EFSA, ECDC, EURL, Adlhoch C, Fusaro A, Gonzales JL, et al. Scientific report: Avian influenza overview April–June 2023. *EFSA Journal* 2023;21(7):8191,54pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.8191>.
7. Gilbertson B, Subbarao K. Mammalian infections with highly pathogenic avian influenza viruses renew concerns of pandemic potential. *J Exp Med*. 2023; 220(8):e20230447. doi: 10.1084/jem.20230447.
8. Abdelwhab EM, Mettenleiter TC. Zoonotic animal influenza virus and potential mixing vessel hosts. *Viruses* 15(4):980 doi: 10.3390/v15040980.
9. Guinat C, Comin A, Kratzer G et al. Biosecurity risk factors for highly pathogenic avian influenza (H5N8) virus infection in duck farms, France. *Transbound Emerg Dis* 2020; 67, 2961–2970. doi: 10.1111/tbed.13672
10. Comisión Europea: Directiva 2005/94/CE del Consejo, de 20 de diciembre de 2005, relativa a medidas comunitarias de lucha contra la influenza aviar; Reglamento Delegado 2020/687 de normas relativas a la prevención y el control de determinadas enfermedades de la lista; Decisión de ejecución 2023/9 sobre medidas de emergencia en relación con los brotes de gripe aviar de alta patogenicidad en determinados Estados miembros.
11. Iglesias I, García E, Cáceres G et al. Influenza aviar: Cambios en la dinámica de la enfermedad y cómo anticiparnos a ella mediante sistemas de vigilancia a tiempo real. *Avinews* 2023; 60 (7-14). Disponible en: <https://avinews.com/como-anticiparse-influenza-aviar-con-sistemas-de-vigilancia/>
12. Liu S, Zhuang Q, Wang S et al. Control of avian influenza in China: strategies and lessons. *Transbound Emerg Dis*. 2020; 67(4), 1463-1471. doi: 10.1111/tbed.13515.
13. Martínez M, Munoz MJ, De La Torre A et al. Risk of introduction of H5N1 HPAI from Europe to Spain by wild water birds in autumn. *Transb Emerg Dis*. 2009; 56(3), 86-98. doi: 10.1111/j.1865-1682.2008.01062.x.
14. Iglesias I, Kanankege EJ, Valencia CJ et al. DiFLUision: A new spatiotemporal early warning system for HPAI. *Int J Infect Dis*. 2022; 116, S101. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.12.239>.
15. Li YT, Linster M, Mendenhall IH et al. Avian influenza viruses in humans: lessons from past outbreaks. *Br Med Bull*. 2019 11;132(1):81-95. doi: 10.1093/bmb/ldz036.
16. ECDC guidelines. Minimise the risk of humans acquiring highly pathogenic avian influenza from exposure to infected birds or animals. 2005. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ecdc-guidelines-minimise-risk-humans-acquiring-highly-pathogenic-avian-influenza>.
17. CDC. Past examples of probable limited, non-sustained, person-to-person spread of avian influenza A viruses. 2023. <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/h5n1-human-infections.htm>
18. Aznar E, Casas I, González-Praetorius A et al. Influenza A(H5N1) detection in two asymptomatic poultry farm workers in Spain, September to October 2022: suspected environmental contamination. *Euro Surveill*. 2023; 28(8): pii=2300107. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.8.2300107.
19. ECDC. Enhanced surveillance of severe avian influenza virus infections in hospital settings in the EU/EEA. 2023. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/severev-avian-influenza-enhanced-surveillance-hospital-settings_0.pdf
20. Ponencia de Alertas y Planes de Preparación y Respuesta y aprobado por la Comisión de Salud Pública. Prevención, detección precoz y control de gripe aviar en personas expuestas a focos en aves y visones. 2023. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/20230203_Vigilancia_prevenccion_gripe_aviar.pdf
21. ECDC. Vaccination for avian influenza. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/infectious-disease-topics/z-disease-list/avian-influenza/prevention-and-control/vaccination>

22. Erbeling EJ, Post DJ, Stemmy EJ et al. A universal influenza vaccine: the strategic plan for the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *J Infect Dis.* 2018;218(3):347-54. doi: 10.1093/infdis/jiy103.
23. Ross KA, Loyd H, Wu W et al. Hemagglutinin-based polyanhydride nanovaccines against H5N1 influenza elicit protective virus neutralizing titers and cell-mediated immunity. *Int J Nanomedicine.* 2014;10:229-43. doi: 10.2147/IJN.S72264.
24. Kang SM, Kim MC, Compans RW. Virus-like particles as universal influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2012;11(8):995-1007. doi: 10.1586/erv.12.70.

Si desea citar nuestro artículo:

Pérez-Ramírez E, Iglesias I, Alvar J, Casas I. ¿Podría la gripe aviar A(H5N1) causar una nueva pandemia?. *An RANM.* 2023;140(02): 194–201. DOI: 10.32440/ar.2023.140.02.rev08
