

Situación del virus de gripe aviar de alta patogenicidad A(H5N1) y revisión de su expansión en Egipto

Junio 2015

El documento se ha elaborado con la colaboración de expertos del Laboratorio de Referencia de Gripe y Virus Respiratorios del Centro Nacional de Microbiología, ISCIII.

1. Evolución de la epidemia del virus de la gripe aviar de alta patogenicidad A(H5N1) en aves y humanos

El virus asiático A(H5N1) fue detectado por primera vez en 1996, en la provincia de Guangdong, China, afectando a una población de aves silvestres. En mayo de 1997 se extendió a humanos a través de los mercados de aves de corral vivas en Hong Kong, produciendo un total de 18 casos y 6 muertes(1). Entre 1997 y 2005 los brotes por virus A(H5N1) se limitaron principalmente al sudeste de Asia, con gran presencia en Indonesia, Vietnam, Tailandia y China, pero a partir de 2005 el virus A(H5N1) se propagó rápidamente hacia el oeste, introduciéndose en Europa, India y África(2).

En Europa, el primer caso confirmado se detectó en aves de corral en Turquía en octubre de 2005, y el primer caso en seres humanos también se detectó en ese mismo país, en enero de 2006(1). Entre 2005 y 2007 se notificaron numerosos focos puntuales de virus A(H5N1) sobre todo en aves silvestres, y con menor frecuencia, en granjas aviares, habiéndose detectado el virus A(H5N1) en los siguientes países: Alemania, Austria, Croacia, Dinamarca, España, Francia, Hungría, Italia, Polonia, Reino Unido, Rumanía y Suiza(3). En España, en julio de 2006 se aisló el virus A(H5N1) en un ejemplar de somormujo hallado muerto cerca de Vitoria(4), no habiéndose vuelto a notificar más casos(5). Tras la adopción de varias medidas para evitar la aparición de focos y su difusión en la Unión Europea, se logró la erradicación de los mismos en la región(6). Hasta la fecha no se ha notificado ningún caso en seres humanos en la Unión Europea(7).

En América, en 2015 las autoridades de Canadá y Estados Unidos han detectado brotes respectivamente, en aves de corral (provincia de British Columbia, 2 de febrero) y silvestres (dos aves en el estado de Washington, uno el 16 de enero y otro el 5 de marzo). El virus de gripe aviar aislado en Estados Unidos y en Canadá es un nuevo virus genéticamente diferente de los virus de gripe aviar A(H5N1) que circulan en Asia produciendo infecciones en el ser humano con alta letalidad de manera esporádica. Este nuevo virus se ha clasificado genéticamente en el grupo denominado “*Eurasian H5 clade 2.3.4.4*”, que surge por un reagrupamiento genético entre cepas Euroasiáticas de virus A(H5N8), introducido en 2014 en EEUU, cepas de Norteamérica y cepas resultantes a su vez de reagrupamientos de virus A(H5N2) detectadas en Canadá y EEUU. Hasta la fecha no se han notificado infecciones humanas con este nuevo virus reagrupado(8)(9).

En África, el virus A(H5N1) se detectó por primera vez en Egipto, en un brote de aves de corral en febrero de 2006, y el primer caso en el ser humano se declaró en marzo de 2006. Entre 2006 y 2007 otros países del continente se unieron a la lista de declaraciones (Nigeria, Camerún, Costa de Marfil, Togo y Ghana)(3).

En total, 65 países en los cinco continentes han notificado focos de gripe A(H5N1) en aves(3). El número total de casos en seres humanos detectados desde 2003 hasta el 23 de junio de

2015 asciende a 842, de los cuales 447 han fallecido(10). Las detecciones virales en seres humanos se han realizado en un total de 16 países, si bien Egipto, Indonesia y Vietnam dan cuenta del 80% de los mismos(11). A pesar de la disminución paulatina observada desde el año 2006 desde 2014 y especialmente en los primeros meses de 2015, el número de declaraciones ha aumentado significativamente, principalmente debido al desproporcionado aumento de los casos en Egipto(7).

2. Situación actual del virus A(H5N1) en Egipto

- **Antecedentes:**

Los primeros casos de gripe por el virus A(H5N1) en aves y en el ser humano fueron notificados en Egipto en el año 2006. En 2008 el país declaró al virus endémico y desde entonces, el virus ha estado sometido a constante evolución (12)(13). Así mismo, mientras que en el periodo 2006-2008 los casos eran notificados principalmente durante la estación invernal, en el periodo 2009-2012 empezaron a ser frecuentes a lo largo de todo el año(14).

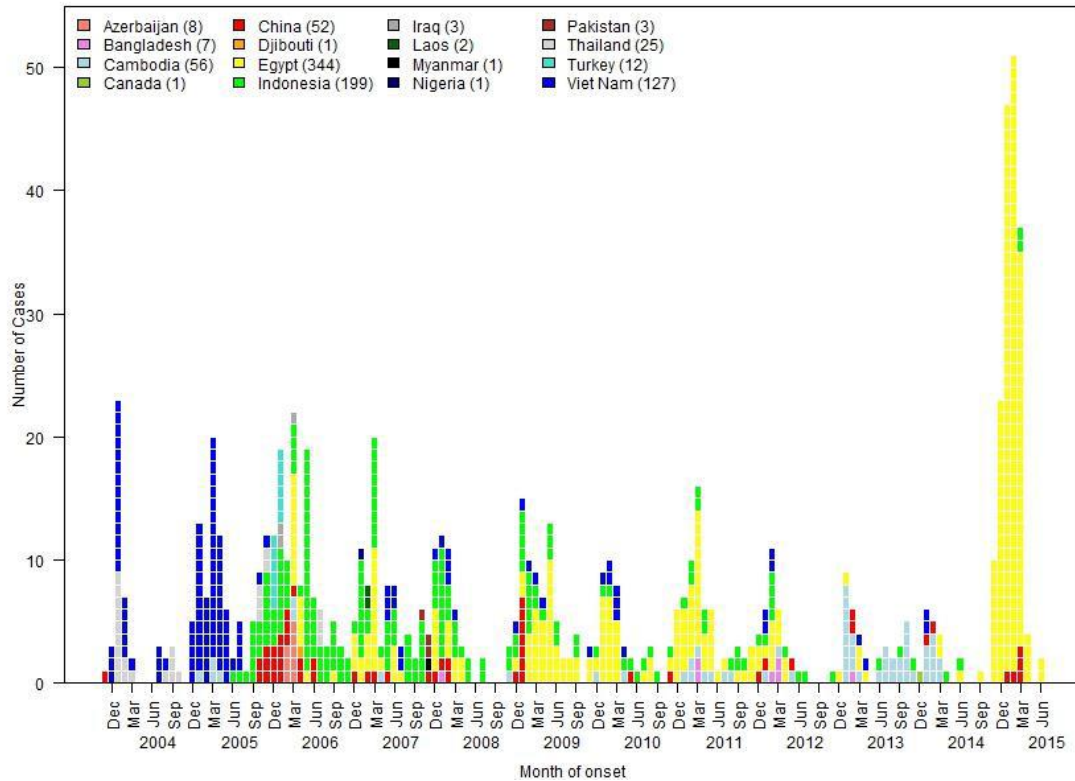
En Egipto, desde 2006, han estado circulando virus de la gripe aviar A(H5N1) pertenecientes al grupo genético 2.2.1, presumiblemente procedente de aves silvestres infectadas con cepas asiáticas(14)(12)(15). Este virus A(H5N1) egipcio ha afectado tanto al ser humano y aves de corral, como a otras especies de aves y mamíferos, e incluso a grupos de aves previamente vacunadas(14)(16).

El virus A(H5N1) egipcio ha evolucionado permitiendo una mayor adaptación al ser humano. Su replicación y transmisión entre mamíferos puede aumentar por la pérdida del sitio de glicosilación 154-156, que mejora la afinidad de la unión de la hemaglutinina H5 del virus A(H5N1) al receptor de ácido siálico Sia α 2,6Gal(15)(17)(18). Dicho receptor se encuentra de manera mayoritaria en las células epiteliales del tracto respiratorio superior del ser humano. Además, los virus A(H5N1) egipcios, procedentes de aves del Lago de Qinghai, presentan la mutación PB-627K, que confiere una mayor eficacia de replicación en mamíferos(19). Es importante destacar que los virus circulantes actualmente en Egipto, no presentan ningún marcador que permita establecer una transmisión eficiente entre humanos(18).

- **Situación actual:**

Tal como se puede observar en la figura 1, entre noviembre de 2014 y marzo de 2015, Egipto ha sufrido un incremento del número de infecciones en humanos sin precedentes: el número de casos de gripe A(H5N1) confirmados por laboratorio desde enero de 2015 es el más alto notificado en un periodo de tres meses desde el comienzo de la epidemia en 2006 y un aumento de casos de estas características no se ha visto en ningún otro país hasta el momento(20). Entre noviembre de 2014 y el 30 de abril de 2015, el Ministerio de Sanidad egipcio notificó 165 nuevas infecciones y 48 muertes(21). Desde que el primer caso fue notificado en 2006 hasta el 23 de junio de 2015, Egipto había notificado 344 casos confirmados por laboratorio y 114 muertes(11). Sin embargo, desde abril el número de casos ha ido disminuyendo, notificándose este mes 13 casos, uno de ellos fatal (22). Esta disminución se ha acentuado aún más en mayo y en junio, notificándose solo dos casos confirmados (10).

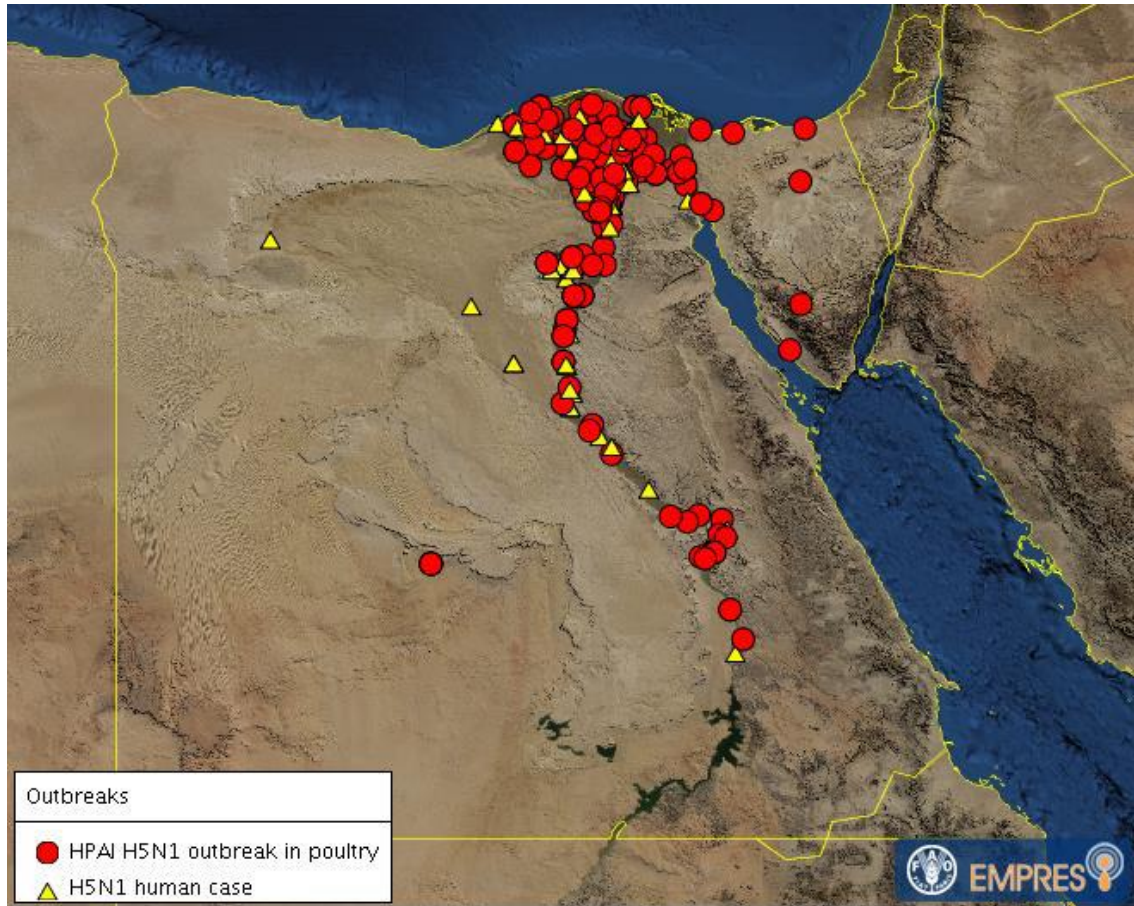
Figura 1. Número de casos confirmados de gripe A(H5N1) en humanos por país y mes de inicio, a 1 de junio de 2015(10)



Fuente: WHO: Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment as of 23 June 2015.

En la figura 2 se muestra la distribución geográfica de los casos en humanos y los brotes de virus A(H5N1) en aves de corral notificados en Egipto en los primeros meses de 2015. El aumento de casos notificados a partir de noviembre de 2014 ha tenido lugar en 21 de las 29 regiones del país. Sin embargo, no hay diferencias en las tasas de letalidad entre 2006 y 2015, y la tasa de mortalidad en el primer trimestre de 2015, que ha sido del 28%, está dentro del margen observado en los años anteriores(23)(24)(25). De hecho, la proporción de casos fatales es considerablemente menor en Egipto respecto a otros países, especialmente en niños. Además, las características epidemiológicas y demográficas de los casos notificados recientemente no parecen diferir de forma significativa respecto a periodos previos(24)(26).

Figura 2. Distribución geográfica de casos humanos y de brotes en aves de corral, de virus A(H5N1) notificados en Egipto, entre el 1 de enero de 2015 y el 12 de marzo de 2015(23).



Fuente: EMPRES-i; disponible en: <http://empres-i.fao.org/eipws3g>, accedido el 12 de marzo de 2015, proporcionado por la FAO y referenciado en: European Centre for Disease Prevention and Control. Human infection with avian influenza A(H5N1) virus, Egypt – first update. 13 March 2015. Stockholm: ECDC; 2015.

- **Posibles explicaciones del aumento reciente de casos:**

Varios factores geográficos, demográficos, ambientales y culturales pueden tener un papel importante en la difusión del virus A(H5N1)(27). Por una parte, en Egipto el 70% del comercio de aves se realiza en mercados de aves vivas y se ha calculado que hasta el 12,4% de dichos mercados podrían comerciar con aves infectadas por virus A(H5N1)(28). Hay indicios de que el virus A(H5N1) está circulando en todos los sectores de la producción de aves de corral por todo el país(20). La práctica totalidad de los casos en humanos notificados hasta el momento han estado en contacto directo con aves y/o mercados de aves(29). Por otra parte, las granjas de traspatio son una práctica común y la gran mayoría de infecciones declaradas durante el primer trimestre de 2015 han tenido contacto directo con aves criadas en estas condiciones. Sin embargo, no ha sido notificado ningún caso a partir de los contactos de otro caso, por lo que **no existe hasta el momento evidencia de transmisión de humano a humano**. Tampoco se han detectado cambios genéticos ni antigénicos significativos en los virus caracterizados en casos humanos(23) (21).

Así, el incremento de los casos humanos puede atribuirse a diferentes factores como el aumento de la circulación del virus en aves de corral, la disminución de la concienciación del riesgo para la salud pública en la zona media y alta de Egipto y una mayor proximidad a las aves debido al frío(30). Tal como se aprecia en la figura 2, la mayoría de casos en humanos desde noviembre de 2014 han sido notificados en áreas rurales a lo largo del Nilo y del delta del Nilo, lo que coincide con las áreas donde se han detectado un mayor número de brotes en aves domésticas(23). Así mismo, el número de brotes de A(H5N1) también se ha incrementado en aves respecto a los meses previos y en comparación con el mismo periodo del año anterior(25). La OMS también apunta a que este aumento de casos en humanos puede estar relacionado con cambios en la economía y en la industria de las aves domésticas(21), tales como el aumento del número de pequeñas granjas y criaderos familiares de aves domésticas(31).

A petición del Ministerio de Sanidad de Egipto, en marzo de 2015 se creó una comisión mixta para realizar una evaluación técnica de la situación, integrada por la OMS, FAO, OIE y otros organismos internacionales, pero ésta no ha encontrado ninguna evidencia definitiva de que el virus circulante hubiera cambiado en términos de virulencia o patogenicidad(26). Según esta comisión, a pesar de que parte del aumento aparente de casos pueda ser debido a un incremento del estudio de muestras humanas para el virus A(H5N1), esto por sí solo no puede explicar la alta tasa de detección de casos(21). La comisión considera que es más probable que el aumento de casos declarados en el ser humano sea el resultado de un incremento de la infección en aves domésticas y en consecuencia, exista una mayor exposición de las personas a las aves domésticas infectadas. Este hecho se agrava por la falta de concienciación, así como con patrones de conducta y precauciones inadecuadas, tomadas por las personas cuando interactúan con las aves domésticas(20).

En un estudio reciente, se comparan los virus estudiados en Egipto antes de octubre de 2014, con los detectados de los últimos meses(25). Se apunta a la emergencia de un nuevo grupo dentro del agrupamiento genético 2.2.1.2 del virus A(H5N1) que circula en Egipto y que se ha detectado de manera dominante en todos los sectores de producción de aves de corral del país, e incluso se ha identificado en las infecciones humanas de los últimos meses. Aunque no hay datos concluyentes, no se puede descartar que estos virus hayan podido incrementar su potencial zoonótico. Se ha sugerido también que la co-circulación del virus A(H9N2) puede estar relacionada con el aumento de casos de virus A(H5N1) a través de mecanismos múltiples que faciliten su expansión(23).

3. Evaluación de riesgo:

A pesar de que Egipto ha notificado un claro aumento de casos humanos entre noviembre de 2014 y marzo de 2015, los virus A(H5N1) no se transmiten de manera eficiente entre personas y no se ha observado ninguna transmisión sostenida entre humanos. La OMS considera que el riesgo de una pandemia por un virus A(H5N1) no ha cambiado con respecto a evaluaciones de riesgo anteriores(23).

Hasta la fecha, a pesar de la circulación continua en Egipto, los programas de vigilancia de aves silvestres en la UE no han detectado que la variante egipcia del virus A(H5N1) se haya introducido en Europa a través de aves migratorias. Esto puede deberse posiblemente al hecho de que en Egipto el virus A(H5N1) afecta principalmente a las aves de corral de traspatio y sólo se ha detectado esporádicamente en aves silvestres migratorias(23).

Por otro lado, en la UE, la importación tanto de aves de corral vivas como de huevos para incubar, sólo está permitida si provienen de establecimientos que cumplen los requisitos descritos en la Directiva del Consejo 2009/158/CE, es decir, de los terceros países en los que la gripe aviar es una enfermedad notificable y cuando el país está libre de gripe aviar. Además, ha de probarse la ausencia de gripe aviar cuando se importan otras aves cautivas(5).

Por todo ello, el aumento de casos de infección humana por A(H5N1) en Egipto no supone un riesgo para la población de nuestro país. El riesgo de que haya casos importados en España es muy bajo pero no puede descartarse, por lo que se recomienda a las personas que viajen a Egipto, que eviten el contacto directo con aves de corral o sus productos. Así mismo, aquellos que regresen de este país y cumplan la definición de caso, deben ser evaluados.

Referencias:

1. Webster RG, Govorkova EA. H5N1 influenza--continuing evolution and spread. *N Engl J Med.* 2006 Nov 23;355(21):2174–7.
2. Williams RAJ, Peterson AT. Ecology and geography of avian influenza (HPAI H5N1) transmission in the Middle East and northeastern Africa. *Int J Health Geogr.* 2009;8:47.
3. Organización Mundial de la Salud. H5N1 highly pathogenic avian influenza: Timeline of major events [Internet]. Ginebra: OMS; 2014 Dec [cited 2015 May 26]. Available from: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_avian_influenza_update2014_0317.pdf
4. Barral M, Alvarez V, Juste RA, Agirre I, Inchausti I. First case of highly pathogenic H5N1 avian influenza virus in Spain. *BMC Vet Res.* 2008;4:50.
5. Subdirección General de Sanidad e Higiene Animal y Trazabilidad. Programa de vigilancia de la influenza aviar en España 2014 [Internet]. Madrid: Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente; 2013 de abril de [cited 2015 May 26]. Available from: <http://rasve.magrama.es/Publica/Programas/NORMATIVA%20Y%20PROGRAMAS%5CPROGRAMAS%5C2014%5CINFLUENZA%20AVIAR%5CPROGRAMA%20VIGILANCIA%20IA%202014.PDF>
6. Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente. Información sobre “influenza aviar”. Antecedentes. [Internet]. Madrid: MAGRAMA; [cited 2015 May 26]. Available from: http://www.magrama.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-e-higiene-ganadera/Antecedentes_Enero_2012_tcm7-203056.pdf
7. Millman AJ, Havers F, Iuliano AD, Davis CT, Sar B, Sovann L, et al. Detecting Spread of Avian Influenza A(H7N9) Virus Beyond China. *Emerg Infect Dis.* 2015 May;21(5):741–9.
8. Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE). Update on highly pathogenic avian influenza in animals (type H5 and H7). Follow-up report No.7. United States [Internet]. París: OIE; 2015 Apr [cited 2015 May 26]. Available from: http://www.oie.int/wahis_2/public%5C..%5Ctemp%5Creports/en_fup_0000017530_20150416_144938.pdf
9. Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE). Update on highly pathogenic avian influenza in animals (type H5 and H7). Follow-up report No.1 (Final report). Canada [Internet]. París: OIE; [cited 2015 May 26]. Available from:

http://www.oie.int/wahis_2/public%5C..%5Ctemp%5Creports/en_fup_0000017364_20150421_171947.pdf

10. Organización Mundial de la Salud. Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment as of 23 June 2015 [Internet]. Ginebra: OMS; [cited 2015 Jun 30]. Available from:
http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_HA_interface_23_June_2015.pdf?ua=1
11. Organización Mundial de la Salud. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003-2015. Data as of 23 June 2015 [Internet]. Ginebra: OMS; 2015 Jun [cited 2015 Jun 30]. Available from:
http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/EN_GIP_20150623cumulativeNumberH5N1cases.pdf?ua=1
12. Li R, Jiang Z, Xu B. Global spatiotemporal and genetic footprint of the H5N1 avian influenza virus. *Int J Health Geogr.* 2014;13:14.
13. Organización Mundial de la Salud. Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness [Internet]. Ginebra: OMS; 2015 Feb [cited 2015 May 26]. Available from:
http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/201502_zoonotic_vaccinevirusupdate.pdf
14. Abdelwhab ESM, Veits J, Mettenleiter, TC. Avian Influenza H5N1 in Egypt: What we Know and What we have to Know? *British Journal of Virology.* 2014;1(1):29–35.
15. Neumann G, Macken CA, Karasin AI, Fouchier RAM, Kawaoka Y. Egyptian H5N1 influenza viruses-cause for concern? *PLoS Pathog.* 2012;8(11):e1002932.
16. El-Zoghby EF, Arafa A-S, Kilany WH, Aly MM, Abdelwhab EM, Hafez HM. Isolation of avian influenza H5N1 virus from vaccinated commercial layer flock in Egypt. *Virology.* 2012;9:294.
17. Xiong X, Xiao H, Martin SR, Coombs PJ, Liu J, Collins PJ, et al. Enhanced human receptor binding by H5 haemagglutinins. *Virology.* 2014 May;456-457:179–87.
18. Watanabe Y, Ibrahim MS, Ellakany HF, Kawashita N, Mizuike R, Hiramatsu H, et al. Acquisition of human-type receptor binding specificity by new H5N1 influenza virus sublineages during their emergence in birds in Egypt. *PLoS Pathog.* 2011 May;7(5):e1002068.
19. Chen H, Li Y, Li Z, Shi J, Shinya K, Deng G, et al. Properties and dissemination of H5N1 viruses isolated during an influenza outbreak in migratory waterfowl in western China. *J Virol.* 2006 Jun;80(12):5976–83.
20. WHO, FAO, OIE, US-CDC, US-NAMRU-3, UNICEF. Joint high-level mission on the current H5N1 situation in Egypt. Executive summary [Internet]. Egipto: WHO EMRO; 2015 Mar [cited 2015 May 26]. Available from:
http://www.emro.who.int/images/stories/Executive_Summary_14_May_2015.pdf?ua=1
21. WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean. Egypt: upsurge in H5N1 human and poultry cases but no change in transmission pattern of infection [Internet]. Cairo: WHO EMRO; 2015 May [cited 2015 May 26]. Available from:
<http://www.emro.who.int/egy/egypt-news/upsurge-h5n1-human-poultry-cases-may-2015.html>

22. Organización Mundial de la Salud. Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment as of 1 May 2015 [Internet]. Ginebra: OMS; [cited 2015 May 26]. Available from:
http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_HA_interf ace_1_May_2015.pdf?ua=1
23. European Centre for Disease Prevention and Control. Human infection with avian influenza A(H5N1) virus, Egypt - first update [Internet]. Stockholm: ECDC; 2015 Mar [cited 2015 May 26]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Rapid-Risk-Assessment-Influenza-A-H5N1-Egypt-March-2015.pdf>
24. WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean. Avian Influenza A(H5N1) Situation Update. 31 March, Egypt. [Internet]. Cairo: WHO; [cited 2015 May 26]. Available from: <http://www.emro.who.int/surveillance-forecasting-response/surveillance-news/avian-influenza-ah5n1-in-egypt-9-april-2015.html>
25. Arafa AS, Naguib MM, Luttermann C, Selim AA, Kilany WH, Hagag N, et al. Emergence of a novel cluster of influenza A(H5N1) virus clade 2.2.1.2 with putative human health impact in Egypt, 2014/15. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2015;20(13).
26. WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean. Weekly Epidemiological Monitor. Volume 8, Issue 11 & 12 [Internet]. Cairo: OMS; 2015 Mar [cited 2015 May 26]. Available from: http://applications.emro.who.int/dsaf/epi/2015/Epi_Monitor_2015_8_11-12.pdf
27. Watanabe Y, Arai Y, Daidoji T, Kawashita N, Ibrahim MS, El-Gendy EE-DM, et al. Characterization of H5N1 Influenza Virus Variants with Hemagglutinin Mutations Isolated from Patients. *mBio.* 2015;6(2).
28. Abdelwhab EM, Selim AA, Arafa A, Galal S, Kilany WH, Hassan MK, et al. Circulation of avian influenza H5N1 in live bird markets in Egypt. *Avian Dis.* 2010 Jun;54(2):911–4.
29. Magee D, Beard R, Suchard MA, Lemey P, Scotch M. Combining phylogeography and spatial epidemiology to uncover predictors of H5N1 influenza A virus diffusion. *Arch Virol.* 2015 Jan;160(1):215–24.
30. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Communicable Disease Threats Report Week 17, 19-25 April 2015 [Internet]. Estocolmo: ECDC; [cited 2015 May 26]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/communicable-disease-threats-report-25-April-2015.pdf>
31. Organización Mundial de la Salud. Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment as of 31 March 2015 [Internet]. Ginebra: OMS; [cited 2015 May 26]. Available from:
http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_HA_interf ace_31_March_2015.pdf?ua=1