

# EVALUACIÓN RÁPIDA DE RIESGO

## Situación mundial de la Gripe aviar A(H5N1). Riesgo para España

4ª actualización: 11 de junio de 2024

### Resumen de la situación y conclusiones

Desde 2022 y hasta principios de 2024, en Europa y en América se habían notificado numerosos focos en aves de influenza aviar de alta patogenicidad (IAAP) A(H5N1) del clado 2.3.4.4b, acompañado de un aumento de los focos en numerosas especies de mamíferos no humanos, entre ellos zorros, visones, perros, perros mapaches, gatos y mamíferos marinos, sin que hasta entonces se hubiese producido ninguna transmisión del virus A(H5N1) desde estos mamíferos a humanos.

Desde finales de marzo de 2024, las autoridades de Estados Unidos (EE.UU.) han notificado la detección del virus IAAP A(H5N1) en 86 rebaños de vacas lecheras de diez estados: Texas, Nuevo México, Michigan, Kansas, Idaho, Ohio, Carolina del Norte, Dakota del Sur, Colorado y Wyoming. En este contexto, el 1 de abril de 2024, se notificó el primer caso de gripe aviar A(H5N1) en Texas en un trabajador expuesto a vacas lecheras presuntamente infectadas por el virus. El caso presentó conjuntivitis como único síntoma y actualmente está recuperado. El 22 de mayo, se notificó un segundo caso en Michigan, en un trabajador de una granja afectada que también presentó únicamente síntomas oculares. Y el 30 de mayo, un tercer caso también en Michigan, en otro trabajador de otra granja afectada que sí presentó síntomas respiratorios que incluían tos sin fiebre y molestias oculares con secreción acuosa.

Hasta la fecha, no ha habido informes de infección por A(H5N1) en ganado bovino en la Unión Europea ni en el Espacio Económico Europeo (EU/EEE). Además, dentro del clado 2.3.4.4b, el genotipo B3.13 identificado en EE.UU. en ganado bovino y en humanos no se ha detectado hasta el momento en Europa.

A nivel mundial, desde el inicio de la temporada 2021-2022 hasta mayo de 2024, se han comunicado 29 detecciones confirmadas de IAAP A(H5N1) en humanos (5 informadas como contaminación ambiental en trabajadores expuestos), incluyendo ocho fallecidos. Desde 2020 y hasta el momento, no se han confirmado casos de infección humana en la Unión Europea ni en España.

Es la primera vez que se detecta virus de gripe aviar A (H5N1) en ganado bovino y es también la primera vez que este virus se transmite desde mamíferos al ser humano, aunque otros subtipos de virus de influenza aviar si han producido infecciones en humanos tras la exposición a mamíferos infectados. Los últimos eventos detectados en EE.UU. no modifican la valoración del riesgo. Los casos en humanos pueden llegar a ser graves, pero son inusuales debido a que la transmisión de las aves o mamíferos infectados al ser humano es muy poco frecuente y la transmisión entre personas es extremadamente infrecuente. Por ello, el riesgo para la población general se considera muy bajo. El riesgo se considera bajo en los trabajadores con exposición ocupacional a animales enfermos, o convivientes con animales domésticos afectados. Es necesario mantener la vigilancia y las medidas de salud pública aplicadas hasta el momento, así como reforzar el diagnóstico precoz de posibles casos humanos en el entorno asistencial e investigar posibles nuevas rutas de transmisión.

## Justificación de la actualización de la evaluación de riesgo

Desde finales de marzo, los Estados Unidos (EE.UU.) han notificado infecciones por virus IAAP A(H5N1) en granjas lecheras de 86 rebaños en diez estados diferentes, y se están investigando las vías de transmisión. En algunas de estas granjas, gatos alimentados con leche no pasteurizada y calostro de vacas enfermas desarrollaron una infección sistémica mortal. Se ha detectado también material genético de virus de IAAP A(H5N1) en muestras de leche pasteurizada procedente de áreas con rebaños infectados, así como de virus influenza A(H5) en aguas residuales en Texas.

El 1 de abril de 2024, las autoridades sanitarias de Estados Unidos notificaron el primer caso confirmado de gripe aviar A(H5N1) en Texas, en una persona expuesta a vacas lecheras presuntamente infectadas por el mismo virus. El 22 de mayo de 2024, se notificó un segundo caso en Michigan, en un trabajador de otra granja afectada. Ambos casos presentaron únicamente síntomas oculares leves. Y el 30 mayo, un tercer caso también en Michigan, en otro trabajador de otra granja afectada que sí presentó síntomas respiratorios que incluían tos sin fiebre y molestias oculares con secreción acuosa.

La prevalencia global de brotes de los virus IAAP A(H5N1) en aves silvestres y aves de corral, la detección de casos esporádicos en mamíferos y la reciente propagación geográfica entre el ganado vacuno en los Estados Unidos, puede generar oportunidades para que las personas estén expuestas a estos virus. Ante el potencial de los virus de la influenza aviar de evolucionar y los posibles cambios adaptativos del virus para la transmisión entre mamíferos, se hace necesaria una actualización de la evaluación del riesgo respecto a la última realizada el 6 de septiembre de 2023.

## Aportaciones de las actualizaciones previas de esta evaluación de riesgo

<b>31.01.2022</b>	Detección de los primeros focos de gripe aviar o Influenza Aviar de Alta Patogenicidad (IAAP) A(H5N1) en aves silvestres y en una explotación avícola en España.
<b>04.10.2022</b>	Primera detección del virus de IAAP A(H5N1) en un trabajador asintomático expuesto a un foco de aves en una granja en España.
<b>02.02.2023</b>	Segunda detección del virus de IAAP A(H5N1) en un trabajador asintomático expuesto a un foco de aves en una granja en España. Foco en granja de visones.
<b>06.09.2023</b>	Actualización del brote en aves silvestres y de corral en España. Evaluación del riesgo tras la aparición de numerosos focos en mamíferos a nivel internacional incluidos animales de compañía en la Unión Europea. Inclusión de las recomendaciones más recientes del ECDC.
<b>11.06.2024</b>	Nueva actualización del virus IAAP A (H5N1) en aves silvestres y de corral en España. Evaluación del riesgo tras la detección por primera vez de infección humana causada por el virus de IAAP A(H5N1) en Estados Unidos tras exposición a ganado lechero infectado y la extensión de los focos en mamíferos.

## Equipo CCAES que ha participado:

María Guerrero Soler<sup>1</sup>, Sonia Fernández Balbuena, Berta Suárez Rodríguez, Gabriela Saravia Campelli, María José Sierra Moros<sup>2</sup>, Fernando Simón Soria<sup>3</sup>,

## Otros expertos y filiación

**Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Dirección General de Sanidad de la Producción Agroalimentaria y Bienestar Animal.** Luis José Romero González, Germán Cáceres Garrido, Elena García Villaceros, Montserrat Agüero García y Beatriz Muñoz Hurtado

**Centro Nacional de Microbiología, Laboratorio de Virus Respiratorios y Gripe:** Inmaculada Casas<sup>2</sup>, Francisco Pozo<sup>2</sup>

**Centro Nacional de Epidemiología:** Susana Monge<sup>2</sup>

<sup>1</sup>MIR en Medicina Preventiva y Salud Pública; <sup>2</sup>CIBER de Enfermedades infecciosas (CIBERINFEC); <sup>3</sup>CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

## Información del evento

El 27 de marzo de 2024 se confirmó el aislamiento del virus A(H5N1) clado 2.3.4.4b en muestras de ganado vacuno enfermo provenientes de dos granjas de vacas lecheras, una en Kansas y otra en Texas, que presentaban síntomas inespecíficos como poco apetito y una disminución de la producción de leche desde finales de enero(1,2).

Hasta el momento, el virus se ha aislado en vacas de 86 rebaños lecheros de los estados de Idaho, Michigan, Texas, Kansas, Nuevo México, Dakota del Sur, Carolina del Norte, Ohio, Colorado y Wyoming, sospechándose la propagación a través del movimiento de ganado entre las manadas afectadas y también desde instalaciones de ganado lechero a instalaciones avícolas cercanas. En algunas de estas granjas, gatos alimentados con leche no pasteurizada y calostro de vacas enfermas desarrollaron una infección sistémica mortal(3). Se ha publicado un estudio que apoya la hipótesis de que el virus IAAP A(H5N1) en la leche no tratada puede infectar a los animales susceptibles que la consumen, si bien el tratamiento térmico era capaz de inactivar el virus(4). Se ha detectado también material genético de IAAP A(H5N1) en muestras de leche pasteurizada procedente de áreas con rebaños infectados, así como material genético de influenza A(H5) en aguas residuales en Texas(5). En otro estudio, de un total de 95 muestras estudiadas, se ha detectado en una sola vaca afectada la presencia del virus en tejido muscular del diafragma(6).

El 1 de abril de 2024, las autoridades sanitarias de Estados Unidos notificaron el primer caso humano confirmado de gripe aviar A(H5N1) en Texas, tras la exposición en el ámbito laboral a vacas lecheras presuntamente infectadas por el virus. El caso desarrolló conjuntivitis mientras trabajaba en la granja y las muestras respiratorias y conjuntivales recogidas se confirmaron como positivas para el virus de la influenza aviar de alta patogenicidad (IAAP) A(H5N1) clado 2.3.4.4b mediante RT-PCR y secuenciación. El caso estuvo aislado y recibió tratamiento con oseltamivir. No desarrolló más síntomas y se ha recuperado. A las personas que conviven con el caso se les proporcionó profilaxis antigripal y ninguna desarrolló síntomas(1,2). El 22 de mayo de 2024, se notificó un segundo caso en Michigan, en un trabajador en vigilancia por su exposición laboral a ganado vacuno lechero infectado con el virus. Tras presentar síntomas oculares, se recogieron muestras respiratorias, que resultaron negativas, y conjuntivales que resultaron positivas para influenza A(H5), resultado que confirmó la infección(3). El 30 de mayo, se notificó un tercer caso en Michigan, en un trabajador expuesto a vacas infectadas que inició síntomas respiratorios leves, en el cual se recogieron muestras que resultaron positivas para el virus de la influenza A(H5), pendiente aún de secuenciación genética(7).

En este evento, los CDC de EE. UU. confirmaron la neuraminidasa del virus como N1 junto la identificación de la hemaglutinina (HA) del virus como clado 2.3.4.4b en el cuál cada segmento genético individual está estrechamente relacionado con los virus del genotipo B3.13 detectado en vacas lecheras en las pruebas realizadas por del Departamento de agricultura (USDA, por sus siglas en inglés). Por otro lado, el análisis genético reveló algunos cambios en la secuencia del virus de la muestra de uno de los pacientes en comparación con las secuencias virales encontradas en el ganado. El genoma humano mostró la mutación PB2 E627K, que está asociada con la adaptación viral a los mamíferos. Esta sustitución no se ha observado en los genes PB2 de los virus que circulan en aves silvestres y aves de corral ni en los virus de ganado, lo que sugiere que la mutación puede haber sido adquirida en el paciente durante el desarrollo de la conjuntivitis. Tanto las secuencias de ganado como las humanas siguen siendo similares a las de las aves, es decir, conservan su fuerte preferencia

por los receptores de aves y no de mamíferos. No se han identificado marcadores asociados con la resistencia a los antivirales(2,5,8).

## Situación epidemiológica internacional

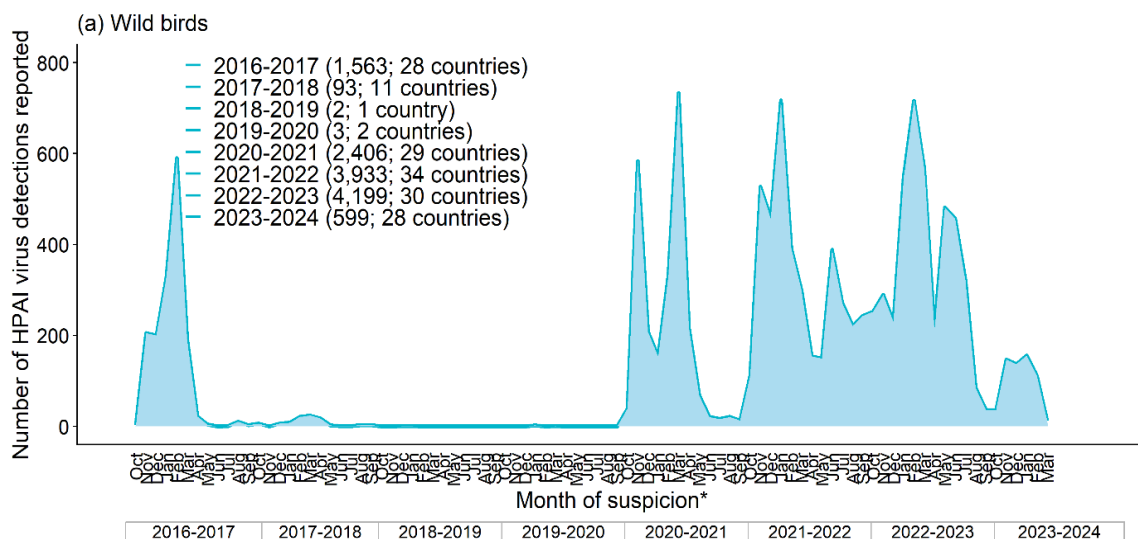
### Focos animales

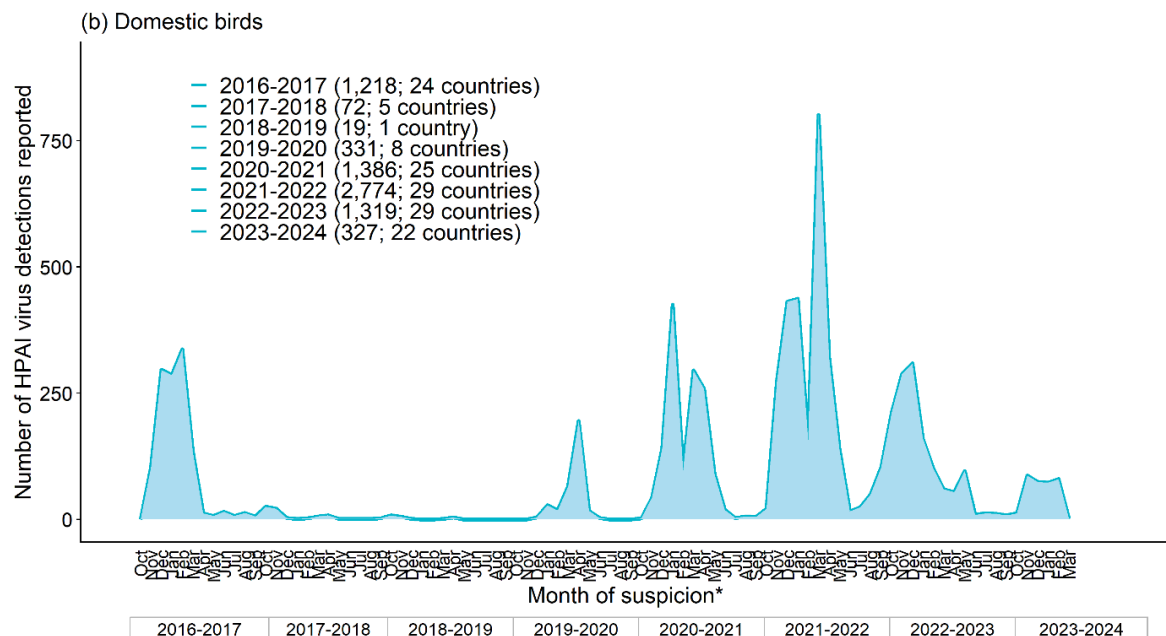
Las infecciones por virus de la influenza aviar están consideradas como Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO) urgente tanto en el ámbito de sanidad animal como en el de la salud humana(9). En 2003 se inició la vigilancia del virus de la Influenza Aviar de Alta Patogenicidad (IAAP) correspondiente al subtipo A (H5N1) en animales. Desde entonces, los virus A(H5N1) de la forma altamente patógena de la influenza aviar han atravesado procesos amplios de diversificación genética(10,11).

Los virus A(H5N1) del clado 2.3.4.4b de la forma IAAP aparecieron en el 2020, principalmente en Asia, África, Europa y Oriente Medio y llegaron a Norteamérica a finales del 2021(2,12–14), para luego propagarse a América Central y Sudamérica(15,16). En otoño del 2023, se notificaron los primeros casos detectados de virus A(H5N1) de la IAAP en aves en la región de la Antártida(17). Desde su aparición, estos virus A(H5N1) del clado 2.3.4.4b de la forma IAAP se han propagado en todo el mundo y han causado numerosos brotes en aves silvestres, domésticas, locales y de corral(2,11).

En Europa, la epizootia por IAAP durante las temporadas 2021-2022 (con 3933 focos en aves silvestres y 2774 en aves de corral y cautivas en 36 países), y temporada 2022-2023 (con 4199 en aves silvestres y 1319 en aves de corral y cautivas en 34 países) ha sido la mayor registrada hasta el momento. Desde el inicio de la temporada 2023-2024 se ha observado una tendencia descendente hasta la fecha (29 abril 2024) (637 en aves silvestres y 331 en aves de corral y cautivas en 30 países)(18) (figura 1).

**Figura 1.** Distribución del número de focos en aves silvestres (a) y domésticas (b) del virus de la IAAP notificadas en Europa por mes de sospecha entre el 1 de octubre de 2016 y el 15 de marzo de 2024.





Fuente: EFSA/ECDC(19)

De forma similar, desde la temporada 2021-2022, se ha notificado a la Organización Mundial de Salud Animal (OMSA) un mayor número de focos en mamíferos no humanos tanto en Europa como en América(20,21). Se han registrado brotes en granjas peleteras y animales de compañía, en las que los virus detectados en muestras de animales infectados mostraban mutaciones que favorecerían su replicación en células de mamíferos: las mutaciones E627K o T271A en el gen PB2. Sin embargo, la fuente más probable de infección de estas granjas fueron las aves silvestres, sin llegar a producir ningún contagio entre los trabajadores de las granjas afectadas(22–24). Por otro lado, en temporadas previas a la actual, se constató la presencia de síntomas neurológicos en algunos mamíferos, la mayoría, casos aislados en animales silvestres(18,19,25).

Durante el transcurso del brote actual, el Departamento de Agricultura, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, han evaluado los datos genéticos y epidemiológicos que parecen indicar la propagación del virus de aves silvestres a vacas lecheras y en algunos casos se está estudiando la posible propagación desde instalaciones lácteas hasta instalaciones avícolas(26–28). Además, los análisis virológicos sugieren que los brotes en ganado vacuno son compatibles con una introducción única en estos animales, sin indicio de introducción múltiple por el momento(29,30).

## Casos humanos

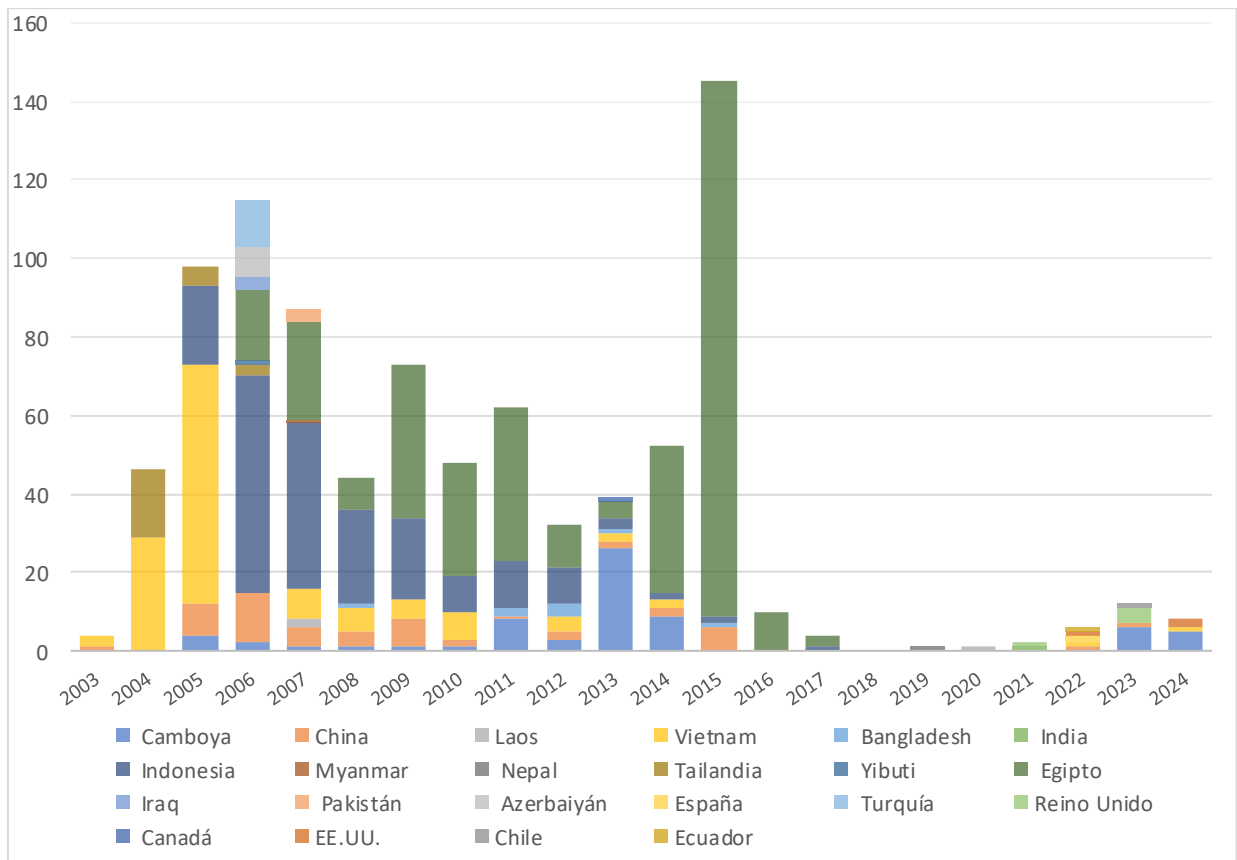
Desde el inicio de la temporada 2021-2022 hasta la fecha, se han registrado 29 detecciones confirmadas de gripe A(H5N1) en humanos(3,31), en Reino Unido (5), China (2), Estados Unidos (4), Vietnam (2), Camboya (11), India (1), España (2), Chile (1) y Ecuador (1). Las detecciones en Reino Unido y España fueron consideradas contaminaciones ambientales (no infecciones) y correspondieron a personas asintomáticas que no generaron anticuerpos específicos tras el contacto con el virus y que tuvieron exposiciones laborales en focos de granjas avícolas. Los casos de EEUU presentaron sintomatología leve y los casos de China, Vietnam, India, Camboya y Ecuador

correspondieron a casos graves, ocho de los cuales fallecieron (32–35). En todos estos eventos existió contacto con aves infectadas en las labores de control de focos en explotaciones avícolas, en aves de corral de traspatio o en mercados de animales vivos.

Como se ha mencionado previamente, los tres últimos casos notificados en Estados Unidos se han producido tras exposición laboral de profesionales a focos confirmados de IAAP A(H5N1) en vacas lecheras. Dos de los casos desarrollaron conjuntivitis y están recuperados, y el tercer caso desarrolló síntomas del tracto respiratorio superior leves (tos sin fiebre) y secreción conjuntival, actualmente recuperándose(3).

Desde 2003 hasta el 3 de mayo de 2024, se han notificado a la OMS 889 casos humanos en 23 países(36) (Figura 2), con una letalidad del 52,1% - 463 fallecidos. Desde entonces, los países que han notificado más casos son Egipto e Indonesia. Egipto notificó 359 entre 2003 y 2019 con una letalidad de 33% e Indonesia notificó 200 casos entre 2003 y 2019 con una letalidad de 84%. La detección de casos de gripe A(H5N1) en personas ha sido esporádica a nivel mundial.

**Figura 2.** Distribución de casos humanos confirmados de infección por el virus IAAP A(H5N1) por año de inicio de síntomas y país, 2003–2024 (datos a 23 de mayo de 2024)



Fuente: Elaboración propia con datos de OMS

## Situación epidemiológica en España

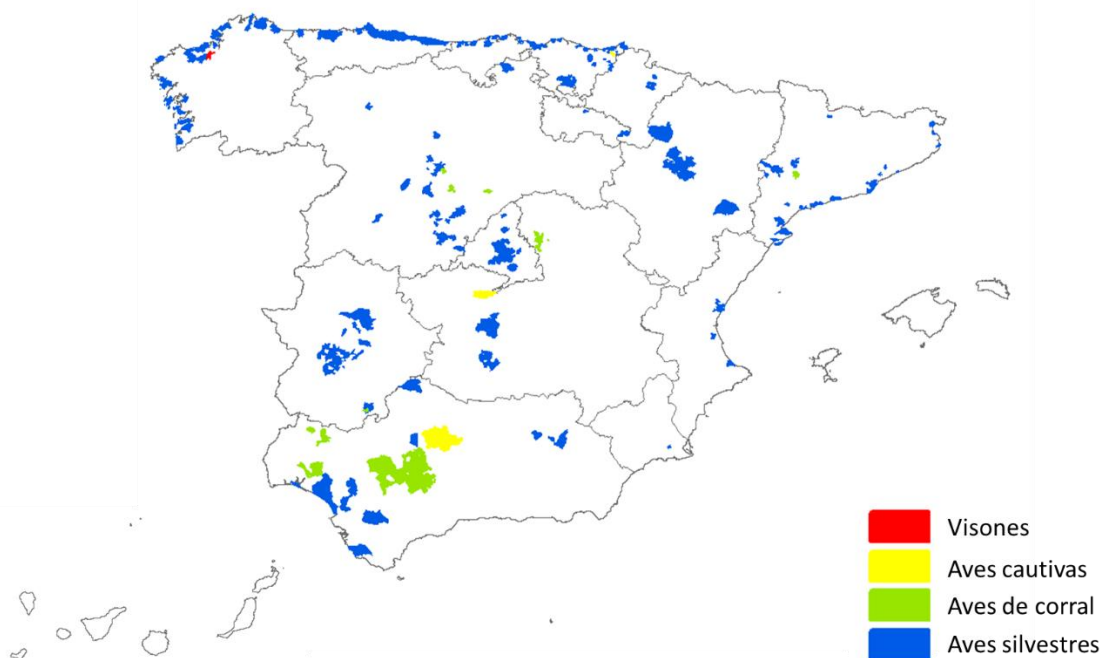
### Focos en animales

En España, de acuerdo con los datos del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, se detectaron durante la temporada 2021-2022, 90 focos en aves silvestres, 36 en aves de corral y 3 en aves cautivas; en la temporada 2022-2023, 100 focos en aves silvestres, 2 en aves de corral, y ninguno en aves cautivas y, en lo que llevamos de temporada de 2023-2024, 15 focos en aves silvestres y no se han observado focos en aves de corral ni en aves cautivas (Figuras 3 y 4).

A nivel nacional, según la distribución geográfica (Figura 3) de los focos de IAAPA(H5N1) notificados desde la temporada 2021-2022, se aprecia una identificación de focos en aves silvestres en municipios de la costa norte y de la mitad occidental del país, mientras que los focos en aves de corral se han identificado en granjas del interior. Según la distribución temporal (Figura 4), los focos se observan a lo largo de todo el año, con dos periodos destacados en invierno de 2021-2022 y en otoño de 2022. Desde el inicio de la temporada 2023-2024 no se han detectado nuevos focos en aves de corral, y se observa una disminución en la identificación de focos en aves silvestres con respecto a temporadas previas.

En mamíferos, hasta la semana epidemiológica 20 de 2024, sólo se ha detectado en España un foco, en una granja de visones en Galicia en octubre de 2022. En España, no se realiza vigilancia activa de gripe aviar en ganado vacuno. Hasta la fecha, las autoridades veterinarias no han notificado ningún caso de enfermedad en ganado a nivel nacional ni a nivel europeo.

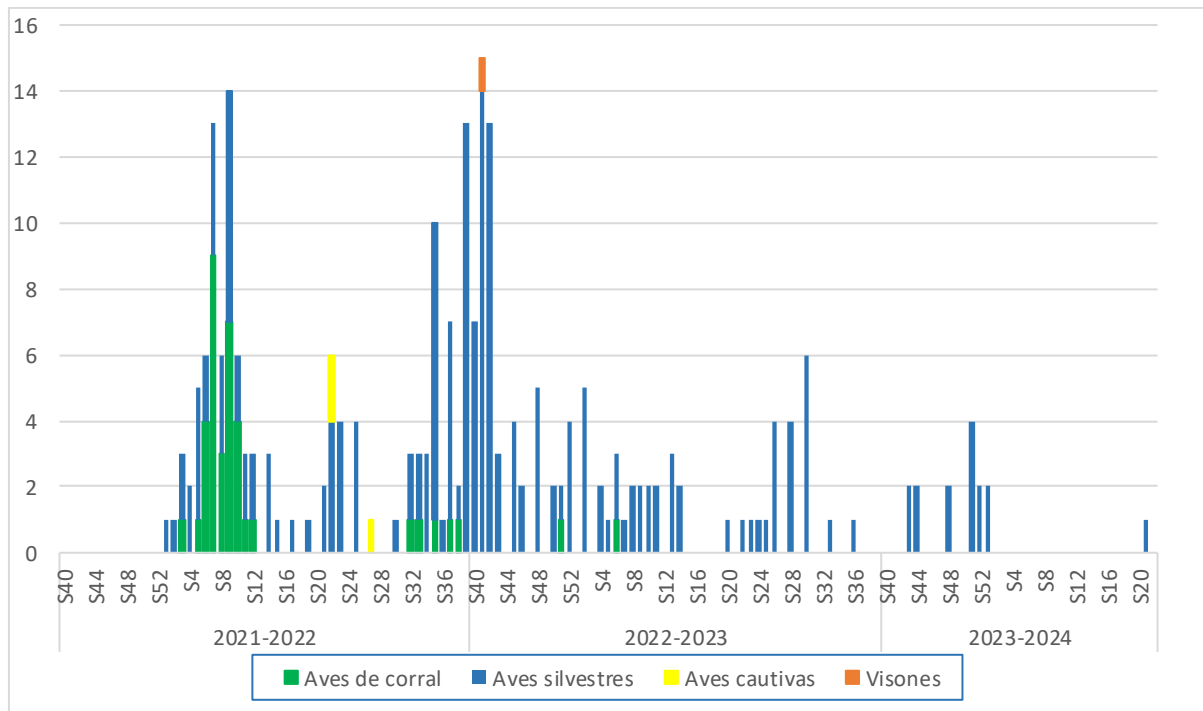
**Figura 3.** Distribución geográfica y número de focos de IAAP A(H5N1) por municipios en aves (de corral, silvestres y cautivas) y visones en España desde la temporada 2021-2022 hasta temporada 2023-2024 (inconclusa).



Fuente: Elaboración propia con datos aportados por el MAPA.



**Figura 4.** Focos de IAAP A(H5N1) en aves (de corral, silvestres y cautivas) y visones por semana epidemiológica en España registrados en las temporadas 2021-2022 a 2023-2024 (inconclusa).



Fuente: Elaboración propia con datos aportados por el MAPA actualizados a 3 de junio de 2024.

## Información sobre la enfermedad

### Descripción microbiológica de los virus de la gripe aviar y relevancia para la salud pública

El virus de la gripe es un virus ARN que pertenece a la familia *Orthomyxoviridae*, del cual existen cuatro tipos designados como A, B, C y D. La mutación del genoma segmentado de los virus gripales son la principal causa de aparición de nuevas variantes antigénicas. Pueden ser derivaciones antigénicas, responsables de las epidemias estacionales o bien, cambios antigénicos mayores, que pueden dar lugar a nuevos virus con potencial pandémico. La gripe aviar resulta de la infección por virus pertenecientes a la especie tipo A. Hasta la fecha, sólo el virus de la gripe A ha mostrado capacidad de sufrir estos cambios antigénicos mayores. A su vez se clasifica en subtipos basados en dos proteínas localizadas en la envoltura del virus, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA)(37,38).

Los virus de la gripe aviar pueden clasificarse en virus de baja patogenicidad (IABP) y virus de alta patogenicidad (IAAP). Los IABP producen infecciones leves o asintomáticas en las aves, en cambio los virus IAAP, suelen producir casos graves en las aves y se asocian con una elevada letalidad. Los virus IAAP identificados hasta ahora presentan los subtipos H5 y H7. Cuando un virus IABP se transmite desde un ave silvestre a un ave de corral, puede circular de manera ineficaz y desaparecer, adaptarse

a su hospedador como un virus de baja patogenicidad o, en el caso de virus H5 y H7, adaptarse hasta evolucionar a un virus de alta patogenicidad(10).

Tanto la HA como la NA, desempeñan un papel importante en los cambios génicos y en el proceso de evolución en el huésped. La HA como responsable de la unión del virus con las células hospedadoras y la NA por su papel en la propagación a las células no infectadas dentro de un organismo hospedador infectado. Además, el complejo de transcripción y replicación de ARN (PB2, PB1, PA, NP) también suponen determinantes específicos que afectan la replicación eficiente en seres humanos y otros mamíferos, particularmente la proteína básica de polimerasa 2 (PB2)(5). Hasta la fecha, se han observado mutaciones E627K o T271A, en el gen PB2 que favorecen su replicación en células de mamíferos.

### **Mecanismos de transmisión**

Los virus de la influenza aviar pueden transmitirse de las aves silvestres a las aves de corral domésticas directamente (transmisión aérea) o indirectamente (contaminación de material, plumas o alimento con secreciones de animales infectados, especialmente excretas en el caso de aves)(39,40).

La transmisión de las aves a los humanos es muy poco frecuente y requiere contacto estrecho con aves o animales infectados (vivas o muertas) o con ambientes contaminados con secreciones y excretas. La vía de transmisión puede ser directa, por inhalación, o indirecta, por inoculación de las mucosas de la vía respiratoria superior y ojos con las manos contaminadas.

La transmisión persona a persona del virus de la gripe aviar es extremadamente infrecuente; sin embargo, al igual que la gripe estacional, se podría producir por vía aérea a través de un contacto cercano (1-2 metros), aunque en la gran mayoría de casos no se ha observado una transmisión efectiva de persona a persona. También puede transmitirse por contacto indirecto con superficies contaminadas por secreciones con virus viables.

En el estudio del reciente brote, se ha publicado una posible asociación entre el consumo de leche no tratada proveniente de vacas infectadas y la presencia de enfermedad en ratones, sugiriéndose así una nueva vía de transmisión(4).

### **Descripción de la enfermedad por virus A (H5N1)**

Las infecciones por virus de la influenza aviar en mamíferos pueden ser asintomáticas o pueden causar enfermedad con afectación variada, desde cuadros leves a graves, incluso la muerte. Los signos clínicos pueden variar según nivel de afectación y de los órganos comprometidos (respiratorio, gastrointestinal o neurológico)(41).

Las infecciones humanas por virus aviarios, producidas casi siempre tras un contacto estrecho y prolongado con aves infectadas o mamíferos enfermos, ocasionan generalmente infección asintomática o enfermedad leve con síntomas como conjuntivitis, síndrome gripal (fiebre, tos, cansancio, etc.). Sin embargo, algunos de los subtipos, como el A(H5N1), se han asociado al desarrollo de enfermedad grave, con inflamación del tracto respiratorio inferior (bronquiolitis y neumonía), disfunción de múltiples órganos y detección en plasma de niveles elevados de citocinas proinflamatorias y quimiocinas(42). Hasta el momento no se ha detectado ningún caso con

afectación neurológica en humanos infectados por H5N1, y sólo se ha comunicado un caso de encefalitis aguda en una niña en China infectada con el subtipo A(H5N6) del clado 2.3.4.4b(43). La secuencia del virus coincidió con la de virus aislados en heces de aves acuáticas cercanas a su domicilio. La observación de síntomas neurológicos en otros mamíferos, sugiere que podrían aparecer también en humanos.

Los grupos poblacionales que tienen mayor riesgo de contactar con aves o animales infectados son los ganaderos, veterinarios y trabajadores de granjas que actúen en explotaciones infectadas, y los cazadores, ornitólogos y agentes de medio ambiente que contacten con aves silvestres infectadas.

El tratamiento precoz con oseltamivir se puede utilizar en la infección por virus gripales de origen zoonótico, sobre todo en personas con mayor riesgo de padecer complicaciones graves(37). La profilaxis post-exposición de los contactos estrechos puede tener una relación riesgo-beneficio favorable al tratamiento, sobre todo en personas con un riesgo elevado de complicaciones(44).

## Evaluación del riesgo para España

### Probabilidad de transmisión a humanos y de aparición casos secundarios

En España, las detecciones observadas de IAAP en aves silvestres durante las temporadas epidémicas de 2021/2022, con 90 casos, y 2022/2023, con 100 casos, supusieron un incremento inusual, ya que, históricamente, el número de focos de IAAP en nuestro país había sido muy bajo en comparación con el norte y centro de Europa. Sólo se había detectado un foco de IAAP A(H5N1) en un ave silvestre en Álava (en 2006), y tres focos de IAAP A(H5N8) en aves silvestres en Cantabria (2020), Girona y Zamora (2021). Sin embargo, durante la temporada 2023/2024 la circulación del virus de IAAP A(H5N1) ha disminuido notablemente, habiéndose detectado 15 casos en aves silvestres.

La influenza aviar A(H5N1) es una infección con una elevada letalidad en las aves y con importantes repercusiones económicas. La circulación de estos virus en aves salvajes da lugar a infecciones esporádicas en mamíferos salvajes y domésticos, incluyendo el ganado, y en seres humanos expuestos a aves u otros animales infectados o ambientes contaminados(45).

La notificación en los meses de abril y mayo de 2024, por EEUU de tres casos confirmados de gripe aviar A(H5N1) tras la exposición a vacas lecheras presuntamente infectadas por el mismo virus suponen los primeros casos de transmisión del virus A(H5N1) al humano a partir de un mamífero. Además, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos ha comunicado la detección de fragmentos virales en leche pasteurizada recolectada en áreas con rebaños infectados, aunque la presencia de fragmentos genéticos de los virus de la influenza aviar no indica la presencia de partículas virales infecciosas que puedan infectar a los humanos mediante el consumo de leche(5). Se está estudiando el papel de la leche no tratada en la transmisión de la enfermedad, dado que la leche sometida a los tratamientos térmicos habituales es segura para el consumo(4). Por otro lado, el Departamento de Agricultura de Estado Unidos analizó la presencia de H5N1 en carne de 109 vacas afectadas por el virus de la influenza A(H5N1), habiendo detectado partículas virales únicamente en músculo diafragmático de una de ellas y ha establecido la recomendación de no consumir la carne procedente de vacas afectadas y manejar de forma adecuada la carne de vaca cruda cocinándola por encima de los 50 grados logrando así la inactivación viral(6,46).

A pesar de que la transmisión de aves silvestres a diferentes mamíferos terrestres y marinos está previamente documentada, la infección en especies bovinas es muy rara(47). Es la primera vez que se detecta un brote en vacas lecheras de estas características, tanto por el número de animales afectados como por su extensión territorial. La trascendencia de estos hechos aún se está valorando, aunque, por el momento, no se dispone de datos que indiquen que el virus se está adaptando a nuevos hospedadores o que suponga un riesgo mayor para las poblaciones humanas. En la actualidad se están realizando estudios para explorar la transmisibilidad, así como la virulencia de este virus, incluso entre el ganado vacuno, así como para evaluar el riesgo de transmisión a animales y humanos.

Hasta la fecha, no ha habido informes de infección por A(H5N1) en ganado bovino en la Unión Europea ni en el Espacio Económico Europeo (EU/EEE). Además, el genotipo B3.13 identificado en el caso en ganado vacuno y humanos en los EE. UU. no se ha detectado actualmente en Europa (28).

Actualmente, la probabilidad de transmisión del virus de la gripe aviar A (H5N1) a los humanos es muy baja, aun estando en contacto con animales enfermos y, la probabilidad de transmisión a humanos por exposición a productos contaminados se considera insignificante. Sin embargo, las personas con exposición cercana o prolongada sin protección a aves y otros animales infectados o a entornos contaminados por aves u otros animales infectados tienen mayor riesgo de infección.

España dispone de protocolos específicos de prevención, actuación y coordinación para un diagnóstico y control precoz este tipo de eventos, que incluyen medidas de protección colectiva e individual, y el seguimiento de las personas expuestas por motivos laborales para detectar posibles casos de infección en humanos(48,49). España no importa ganado bovino, ni carne ni leche cruda de los Estados Unidos, por lo que la introducción de productos contaminados para el consumo humano es muy poco probable y la posibilidad de exposición a productos derivados de la leche es inexistente.

Según la evidencia actual, en caso de producirse casos en humanos a partir del contacto con animales infectados o sus secreciones, la transmisión entre personas y, por tanto, la posibilidad de que se generen casos secundarios es **muy baja**. La posibilidad de que se produzca una coinfección por los virus de la gripe humanos y el virus A(H5N1), que podría facilitar el reordenamiento del virus y dar lugar a adaptaciones del mismo que favorezcan la transmisión interhumana, es **muy baja**, pero debe tenerse en cuenta que ésta es una posibilidad en los trabajadores de las granjas y en mamíferos susceptibles a la infección (como los visones, los cerdos o la vacas).

### Impacto sobre la salud humana

Aunque la evolución clínica de los casos humanos infectados con el virus A(H5N1) se puede asociar con frecuencia a un cuadro clínico grave (letalidad conocida de un 52%), la baja probabilidad de infección y de transmisión entre personas, evidenciada hasta la fecha en el resto del mundo, hacen que su impacto potencial actual en la población general se considere muy bajo. Además, la existencia de protocolos de prevención, actuación y coordinación para un diagnóstico y control precoz de la infección, favorece un tratamiento precoz y el control de una posible transmisión.

## Medidas de Salud Pública

Dado el potencial pandémico de los virus de las gripes zoonóticas, la vigilancia y las medidas de prevención y control desde una perspectiva de “Una sola salud” son de gran importancia para evitar o mitigar los efectos de una posible transmisión al ser humano.

En la actualidad, la transmisión de aves a personas es muy poco frecuente y la transmisión entre personas resulta altamente ineficiente, sin embargo, la persistencia e incremento de la circulación de los virus de la gripe aviar en nuestro entorno de manera continuada implica una mayor probabilidad de exposición a las aves enfermas, especialmente en los grupos de riesgo (ganaderos, veterinarios, trabajadores de granjas, cazadores, ornitólogos, agentes de medio ambiente, personal de zoológicos, etc.). Además, esta elevada frecuencia de aparición de focos en aves incrementa el riesgo de aparición de focos en mamíferos no humanos abriendo nuevas vías potenciales de exposición para los humanos, además de una mayor probabilidad de reordenamiento del virus en caso de coinfección.

En España está establecida una vigilancia de casos humanos en trabajadores en torno a los focos animales, mediante la realización de RT-PCR a todas las personas expuestas durante un foco de gripe aviar, aunque no presenten síntomas. Este protocolo, que dota de mucha sensibilidad al sistema de vigilancia, ha sido revisado para mejorar su eficiencia y reducir la probabilidad de notificación de personas contaminadas no infectadas(48,49).

Es muy importante mantener y reforzar la vigilancia tanto en el sector animal como en los trabajadores relacionados con las explotaciones y las medidas de prevención y control, incluyendo las medidas de protección colectivas e individuales para las personas con riesgo de exposición en su entorno laboral.

Por otro lado, la Agencia Europea del Medicamento, el Comité de Medicamentos de Uso Humano y la Comisión Europea, completaron la evaluación científica de las vacunas Celldemic e Incellipan, desarrolladas por Seqirus Netherlands B.C., concluyendo por consenso que disponen de datos sólidos sobre la calidad, seguridad y eficacia por lo que estas vacunas están actualmente autorizadas para su utilización en la Unión Europea desde el 19 de abril de 2024. Ambos medicamentos están destinados a la inmunización activa frente al subtipo H5N1 del virus de la gripe A en adultos y lactantes a partir de 6 meses de edad(50–54).

## Conclusiones

A pesar de que los casos pueden llegar a ser graves, la baja capacidad para transmitirse a personas y, hasta el momento, la ausencia de transmisión entre personas hace que el riesgo asociado al virus A (H5N1) se considere muy bajo para la población general. El riesgo se considera bajo para los trabajadores con exposición ocupacional en las explotaciones afectadas con animales enfermos. Es necesario mantener la vigilancia y las medidas de salud pública realizadas hasta el momento, así como reforzar el diagnóstico precoz de posibles casos humanos en el entorno asistencial.

### Recomendaciones

- Prevenir, detectar y controlar la aparición de casos de gripe aviar, tanto en humanos como en animales, así como continuar con el desarrollo y mantenimiento de los sistemas de vigilancia y garantizar la coordinación entre los distintos sectores de salud pública, salud ambiental, sanidad animal y salud laboral bajo un enfoque una sola salud, para poder hacer un correcto abordaje de estos eventos, potencialmente graves para la salud pública.
- Minimizar la exposición a animales potencialmente infectados en los entornos en los que se produce un contacto más estrecho entre personas y animales.
- Reforzar las medidas de bioseguridad, especialmente aquellas medidas destinadas a evitar el contacto con aves silvestres en explotaciones avícolas o con los restos de detritus que pudieran estar contaminados con virus.
- Reforzar la vigilancia pasiva tanto en explotaciones avícolas y de mamíferos como en aves silvestres y especies de mamíferos silvestres de mayor riesgo, notificando a los servicios veterinarios oficiales cualquier sospecha de enfermedad.
- Reforzar la recomendación de vacunación de la gripe estacional a los grupos ocupacionales con riesgo de exposición a animales infectados.
- Recomendar a las personas con exposición laboral a aves y otras especies susceptibles (ganaderos, veterinarios, trabajadores de granjas, cazadores, ornitólogos, agentes de medio ambiente, personal de zoológicos, etc.) las medidas de protección adecuadas cuando estén en contacto con los animales, especialmente si éstos muestran síntomas clínicos compatibles con la enfermedad.
- Sensibilizar a los responsables de las explotaciones, a los trabajadores y personas expuestas a animales infectados por virus de gripe para seguir las medidas descritas en los correspondientes protocolos de actuación.
- Promover, en el entorno asistencial, ante un caso con síntomas compatibles (tanto respiratorios, conjuntivales como neurológicos) con exposición a aves o mamíferos enfermos la realización del diagnóstico etiológico completo, incluyendo el subtipado del virus en caso de tratarse de gripe por virus A y la comunicación de los resultados a Salud Pública.
- Subtipar, en el periodo interepidémico (de junio a principios de octubre), las muestras positivas para gripe A de pacientes hospitalizados y en caso de ser negativas para A(H1) pdm09 o A(H3) enviarlas inmediatamente a los laboratorios nacionales de referencia de influenza para descartar infecciones por virus H5.

## Referencias

1. Gripe aviar A (H5N1) - Estados Unidos de América [Internet]. [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/disease-outbreak-news/item/2022-E000111>
2. Informe técnico: Virus A(H5N1) de la influenza aviar altamente patógena | Influenza aviar (gripe) [Internet]. 2024 [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: [https://espanol.cdc.gov/flu/avianflu/spotlights/2023-2024/h5n1-technical-report\\_april-2024.htm](https://espanol.cdc.gov/flu/avianflu/spotlights/2023-2024/h5n1-technical-report_april-2024.htm)
3. CDC Newsroom [Internet]. CDC. 2016 [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/media/releases/2024/s0522-human-case-h5.html>
4. Guan L, Eisfeld AJ, Pattinson D, Gu C, Biswas A, Maemura T, et al. Cow's Milk Containing Avian Influenza A(H5N1) Virus — Heat Inactivation and Infectivity in Mice. *N Engl J Med*. 24 de mayo de 2024;NEJMc2405495.
5. CDC. Análisis del resumen de las secuencias genéticas de los virus A(H5N1) de la HPAI en Texas [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2024 [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/flu/avianflu/spotlights/2023-2024/h5n1-analysis-texas.htm>
6. Updates on H5N1 Beef Safety Studies | Animal and Plant Health Inspection Service [Internet]. [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.aphis.usda.gov/livestock-poultry-disease/avian/avian-influenza/hpai-detections/livestock/h5n1-beef-safety-studies>
7. CDC Newsroom [Internet]. CDC. 2016 [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/media/releases/2024/p0530-h5-human-case-michigan.html>
8. Public Health - European Commission [Internet]. Union Register of medicinal products. [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1807.htm>
9. 20220304\_Vigilancia\_preencion\_gripe\_aviar.pdf [Internet]. [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/20220304\\_Vigilancia\\_preencion\\_gripe\\_aviar.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/20220304_Vigilancia_preencion_gripe_aviar.pdf)
10. The Center for Food Security and Public Health, Institute for International Cooperation in Animal Biologics, Iowa State University, World Organisation for Animal Health, United States Department of Agriculture. Avian Influenza [Internet]. 2015. Disponible en: <https://www.woah.org/app/uploads/2021/03/hpai.pdf>
11. Emergence and Evolution of H5N1 Bird Flu | Avian Influenza (Flu) [Internet]. 2024 [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: [https://archive.cdc.gov/www\\_cdc\\_gov/flu/avianflu/communication-resources/bird-flu-origin-infographic.html](https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/flu/avianflu/communication-resources/bird-flu-origin-infographic.html)
12. Bevins SN, Shriner SA, Cumbee JC, Dilione KE, Douglass KE, Ellis JW, et al. Intercontinental Movement of Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Clade 2.3.4.4 Virus to the United

- States, 2021 - Volume 28, Number 5—May 2022 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [citado 11 de junio de 2024]; Disponible en: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/28/5/22-0318\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/28/5/22-0318_article)
13. Kandeil A, Patton C, Jones JC, Jeevan T, Harrington WN, Trifkovic S, et al. Rapid evolution of A(H5N1) influenza viruses after intercontinental spread to North America. *Nat Commun.* 29 de mayo de 2023;14(1):3082.
  14. Nomenclature updates resulting from the evolution of avian influenza A(H5) virus clades 2.1.3.2a, 2.2.1, and 2.3.4 during 2013–2014 - Smith - 2015 - *Influenza and Other Respiratory Viruses* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/irv.12324>
  15. Castro-Sanguinetti GR, González-Veliz R, Callupe-Leyva A, Apaza-Chiara AP, Jara J, Silva W, et al. Highly pathogenic avian influenza virus H5N1 clade 2.3.4.4b from Peru forms a monophyletic group with Chilean isolates in South America. *Sci Rep.* 13 de febrero de 2024;14(1):3635.
  16. Global AIV with Zoonotic Potential [Internet]. *AnimalHealth*. [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.fao.org/animal-health/situation-updates/global-aiv-with-zoonotic-potential/en>
  17. Badara O. Wildlife under threat as avian influenza reaches Antarctica [Internet]. *WOAH - World Organisation for Animal Health*. 2024 [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.woah.org/en/wildlife-under-threat-as-avian-influenza-reaches-antarctica/>
  18. Avian influenza overview June – September 2022 | EFSA [Internet]. 2022 [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/7597>
  19. Authority EFS, European Centre for Disease Prevention and Control, Influenza EURL for A, Fusaro A, Gonzales JL, Kuiken T, et al. Avian influenza overview December 2023–March 2024. *EFSA Journal.* 2024;22(3):e8754.
  20. Actualización Epidemiológica Brotes de influenza aviar causados por influenza A(H5N1) en la Región de las Américas - 20 de marzo del 2024 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2024 [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-brotes-influenza-aviar-causados-por-influenza-ah5n1-1>
  21. WAHIS [Internet]. [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://wahis.woah.org/#/in-event/5119/dashboard>
  22. Avian influenza overview April – June 2023 [Internet]. 2023 [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/avian-influenza-overview-april-june-2023>
  23. Agüero M, Monne I, Sánchez A, Zecchin B, Fusaro A, Ruano MJ, et al. Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection in farmed minks, Spain, October 2022. *Euro Surveill.* 19 de enero de 2023;28(3):2300001.
  24. Lindh E, Lounela H, Ikonen N, Kantala T, Savolainen-Kopra C, Kauppinen A, et al. Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection on multiple fur farms in the South and Central Ostrobothnia regions of Finland, July 2023. *Eurosurveillance.* 3 de agosto de 2023;28(31):2300400.



25. Puryear W, Sawatzki K, Hill N, Foss A, Stone JJ, Doughty L, et al. Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Virus Outbreak in New England Seals, United States - Volume 29, Number 4—April 2023 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [citado 11 de junio de 2024]; Disponible en: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/29/4/22-1538\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/29/4/22-1538_article)
26. CDC Newsroom [Internet]. CDC. 2016 [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/media/releases/2024/p0401-avian-flu.html>
27. Animal and Plant Health Inspection Service. APHIS Requirements and Recommendations for Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI) H5N1 Virus in Livestock For State Animal Health Officials, Accredited Veterinarians and Producers [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.aphis.usda.gov/sites/default/files/aphis-requirements-recommendations-hpai-livestock.pdf>
28. European Centre for Disease Prevention and Control. Communicable Disease Threats Report. 2024.
29. USDA, FDA and CDC Share Update on HPAI Detections in Dairy Cattle | Animal and Plant Health Inspection Service [Internet]. [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.aphis.usda.gov/news/agency-announcements/usda-fda-cdc-share-update-hpai-detections-dairy-cattle>
30. USDA Actions to Protect Livestock Health From Highly Pathogenic H5N1 Avian Influenza | USDA [Internet]. [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.usda.gov/media/press-releases/2024/04/24/usda-actions-protect-livestock-health-highly-pathogenic-h5n1-avian>
31. Centre for Health Protection. Avian Influenza Report. 2024.
32. Oliver I, Roberts J, Brown CS, Byrne AM, Mellon D, Hansen RD, et al. A case of avian influenza A(H5N1) in England, January 2022. Euro Surveill. 3 de febrero de 2022;27(5):2200061.
33. Aznar E, Casas I, Praetorius AG, Ramos MJR, Pozo F, Moros MJS, et al. Influenza A(H5N1) detection in two asymptomatic poultry farm workers in Spain, September to October 2022: suspected environmental contamination. Eurosurveillance. 23 de febrero de 2023;28(8):2300107.
34. Influenza at the human-animal interface summary and assessment, 14 July 2023 [Internet]. [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/influenza-at-the-human-animal-interface-summary-and-assessment-14-july-2023>
35. CDC Newsroom [Internet]. CDC. 2016 [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/media/releases/2022/s0428-avian-flu.html>
36. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003-2024, 3 May 2024 [Internet]. [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: [https://www.who.int/publications/m/item/cumulative-number-of-confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a\(h5n1\)-reported-to-who--2003-2024-3-may-2024](https://www.who.int/publications/m/item/cumulative-number-of-confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a(h5n1)-reported-to-who--2003-2024-3-may-2024)
37. Ongoing avian influenza outbreaks in animals pose risk to humans [Internet]. [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/12-07-2023-ongoing-avian-influenza-outbreaks-in-animals-pose-risk-to-humans>
38. Heymann DL. Control of Communicable Diseases Manual. 21.<sup>a</sup> ed. APHA Press; 2022. 750 p.

39. Elmberg J, Berg C, Lerner H, Waldenström J, Hessel R. Potential disease transmission from wild geese and swans to livestock, poultry and humans: a review of the scientific literature from a One Health perspective. *Infect Ecol Epidemiol*. 10 de abril de 2017;7(1):1300450.
40. CDC. Avian Influenza A Virus Infections in Humans [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2024 [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/avian-in-humans.htm>
41. Avian influenza | EFSA [Internet]. 2024 [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/avian-influenza>
42. Virus de la influenza aviar A (H5N1) altamente patógena en animales: Recomendaciones provisionales para la prevención, el monitoreo y las investigaciones de salud pública | Influenza aviar (gripe) [Internet]. 2024 [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/flu/avianflu/hpai/hpai-interim-recommendations.html>
43. Li YT, Linster M, Mendenhall IH, Su YCF, Smith GJD. Avian influenza viruses in humans: lessons from past outbreaks. *British Medical Bulletin*. 11 de diciembre de 2019;132(1):81-95.
44. Zhang L, Liu K, Su Q, Chen X, Wang X, Li Q, et al. Clinical features of the first critical case of acute encephalitis caused by the avian influenza A (H5N6) virus. *Emerg Microbes Infect*. 11(1):2437-46.
45. CDC. Summary of H5N1 Seroprevalence Studies [Internet]. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. 2024 [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncird/whats-new/H5N1-seroprevalence-studies.html>
46. Prevention and Antiviral Treatment of Bird Flu Viruses in People | Avian Influenza (Flu) [Internet]. 2024 [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/prevention.htm>
47. Enhanced surveillance of severe avian influenza virus infections in hospital settings in the EU/EEA [Internet]. 2023 [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/enhanced-surveillance-severe-avian-influenza-virus-infections-hospital-settings>
48. Cano-Portero R, Sierra Moros MJ, Tello-Anchuela O. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Ponencia de Vigilancia Epidemiológica: 9 de abril de 2013. Comisión de salud Pública: 19 de junio de 2013. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud: 23 de julio de 2013. julio de 2015 [citado 11 de junio de 2024]; Disponible en: <https://repisalud.isciii.es/handle/20.500.12105/5345>
49. Ministerio de Sanidad. Prevención, detección precoz y control de gripe aviar en personas expuestas a focos en aves y visones [Internet]. 2023. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/20230203\\_Vigilancia\\_preencion\\_gripe\\_aviar.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/20230203_Vigilancia_preencion_gripe_aviar.pdf)
50. Celldemic | European Medicines Agency [Internet]. [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/celldemic>
51. Incellipan | European Medicines Agency [Internet]. [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/incellipan>

52. Montpart E, Martín MP. Procedimiento de registro centralizado de medicamentos de uso humano. *Offarm*. 1 de mayo de 2001;20(5):140-9.
53. Public Health - European Commission [Internet]. Union Register of medicinal products. [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1806.htm>
54. Public Health - European Commission [Internet]. Union Register of medicinal products. [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1807.htm>