

EVALUACIÓN RÁPIDA DE RIESGO

Situación mundial de la Gripe aviar A(H5N1)

Riesgo para España

5ª actualización: 10 de diciembre de 2024

Resumen de la situación y conclusiones

Desde finales de marzo de 2024, las autoridades de Estados Unidos (EE.UU.) han notificado la detección del virus de la influenza aviar A(H5N1) en 688 rebaños de ganado vacuno lechero de quince estados. Este evento se suma a la detección desde 2020 del subtipo H5N1 clado 2.3.4.4b que ha ocasionado un gran número de muertes en aves silvestres y aves de corral en numerosos países, extendiéndose geográficamente debido a la migración de aves infectadas que no presentan síntomas.

En este contexto de circulación del virus, durante 2024, se han notificado en EE.UU. 58 casos humanos de este virus: 32 en California, 10 en Colorado, 11 en Washington, 2 en Michigan, 1 en Misuri, 1 en Oregón y 1 en Texas. De los casos, 56 han sido detectados mediante vigilancia activa en trabajadores de granjas que habían tenido contacto con animales enfermos: 21 con aves de corral y 35 con vacas lecheras; mientras que, en 2 casos restantes, no se ha podido identificar la fuente de infección.

En septiembre de 2024, se identificó un caso de gripe aviar A(H5N1) en Misuri a través del sistema de vigilancia estacional de gripe, sin evidencia de exposición a animales infectados. El caso, que tuvo que ser hospitalizado, recibió tratamiento antiviral y experimentó una notable mejoría. En noviembre de 2024, en la región de British Columbia, Canadá, se confirmó un segundo caso de infección por gripe A(H5N1) en un adolescente que continúa hospitalizado. El paciente, a pesar de no tener antecedentes médicos relevantes, se encuentra en estado crítico debido a una dificultad respiratoria aguda. La investigación epidemiológica no ha podido determinar la fuente de exposición. Unos días más tarde, se notificó el tercer caso de infección por gripe A(H5N1) sin exposición de riesgo conocida. Se trata de un niño residente en California que se ha recuperado completamente tras recibir tratamiento antiviral. En ninguno de los casos se ha detectado la aparición de casos secundarios.

Hasta la fecha, no se han detectado casos de influenza aviar 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 ganado bovino y en humanos en EE.UU, no se ha detectado hasta el momento en Europa. Desde 2020 y hasta el momento actual, no se han confirmado casos de infección humana en la Unión Europea ni en España. En España, en octubre de 2022 y febrero de 2023 se detectó el virus en muestras de trabajadores asintomáticos que finalmente fueron interpretadas como contaminaciones.

Desde la última evaluación, aunque los casos humanos de gripe aviar A(H5N1) en EE.UU. han aumentado, la transmisión de aves o mamíferos, incluido ganado vacuno, a humanos continúa siendo poco frecuente y la transmisión entre personas es extremadamente rara. Por lo tanto, el riesgo para la población general se considera muy bajo, y se considera bajo para los trabajadores expuestos a animales enfermos sin incidencias en la utilización de los equipos de protección personal.

Es fundamental, por tanto, continuar con la vigilancia y las medidas de salud pública actuales, así como mejorar la detección precoz de posibles casos humanos y estudiar nuevas vías de transmisión.

Justificación de la actualización de la evaluación de riesgo

Desde finales de marzo de 2024, Estados Unidos (EE.UU.) ha notificado infecciones por el virus de la influenza aviar altamente patógena (IAAP) A(H5N1) en 720 rebaños de granjas lecheras de al menos quince estados. El 1 de abril de 2024, las autoridades sanitarias notificaron el primer caso humano de gripe A(H5N1) en un trabajador de una granja de Texas que había estado expuesto a vacas lecheras infectadas.

El 6 de septiembre de 2024, en Misuri, se identificó el primer caso humano de gripe A(H5N1) sin exposición conocida a animales infectados. El paciente, un varón adulto con antecedentes de enfermedad respiratoria crónica, fue hospitalizado y recibió tratamiento con oseltamivir, mostrando una notable mejoría. El 14 de noviembre, las autoridades locales de British Columbia (Canadá) confirmaron un segundo caso de infección por gripe A(H5N1) en un adolescente de la región. El paciente, que no presentaba condiciones médicas subyacentes, está en estado crítico y ha recibido tratamiento antiviral intravenoso en un hospital pediátrico de la zona. Por último, el 19 de noviembre se confirmó el tercer caso sin exposición de riesgo conocida. Se trata de un menor residente en California y que, tras presentar síntomas respiratorios leves y haber recibido tratamiento, se recuperó completamente.

Hasta la fecha, se han detectado 35 casos humanos de gripe aviar A(H5N1) en trabajadores de granjas de ganado bovino de cuatro estados diferentes de EEUU. y otros 21 casos en trabajadores de granjas avícolas.

El aumento en la detección de casos de influenza aviar A(H5N1) en mamíferos a nivel mundial y su creciente expansión geográfica entre el ganado vacuno en EE.UU. supone un incremento del riesgo de exposición humana a estos virus. El incremento en los casos humanos, así como la aparición de varios casos sin exposición conocida a animales infectados, subrayan la necesidad de una actualización de la evaluación del riesgo respecto a la última realizada el 11 de junio de 2024, en vista de la capacidad de evolución de los virus de la gripe aviar y los posibles cambios adaptativos que puedan facilitar su transmisión entre mamíferos.

Aportaciones de las actualizaciones previas de esta evaluación de riesgo

31.01.2022	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.
04.10.2022	Primera detección del virus de IAAP A(H5N1) en un trabajador asintomático expuesto a un foco de aves en una granja en España.
02.02.2023	Segunda detección del virus de IAAP A(H5N1) en un trabajador asintomático expuesto a un foco de aves en una granja en España. Detección de un foco en una granja de visones.
06.09.2023	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 Centro Europeo para la Prevención y Control de las Enfermedades (ECDC).
11.06.2024	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 una infección humana causada por el virus de IAAP A(H5N1) en Estados Unidos tras la exposición a ganado vacuno lechero infectado y la extensión de los focos en mamíferos.
10.12.2024	Actualización de la evaluación del riesgo tras la extensión de focos de virus de IAAP A(H5N1) en ganado bovino en Estados Unidos, el aumento de casos de infección humana y la detección de tres casos sin exposición de riesgo conocida.

Equipo CCAES que ha participado: Otros expertos y filiación

Equipo CCAES que ha participado:

Paula Navarro López¹, Sonia Fernández Balbuena, Héctor Sánchez Herrero, Alejandro Ciriano Cervantes, María José Sierra Moros², Berta Suárez Rodríguez.

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, Francisco Pozo.

Centro Nacional de Epidemiología: Susana Monge²

¹MIR en Medicina Preventiva y Salud Pública; ²CIBER de Enfermedades infecciosas (CIBERINFEC).

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 en Estados Unidos (EE.UU.), una en Kansas y otra en Texas (1,2). También se identificó el virus en muestras de leche no pasteurizada obtenida de dicho ganado. Desde entonces y hasta el momento, el virus se ha aislado en vacas de 688 rebaños lecheros en los estados de Texas, Idaho, California, Colorado, Michigan, Nuevo México, Carolina del Norte, Oklahoma, Kansas, Iowa, Minnesota, Dakota del Sur, Utah, Wyoming y Ohio (3).

El 1 de abril de 2024, las autoridades sanitarias de EE.UU. 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 (4). Hasta el momento, se han notificado 32 casos confirmados en trabajadores de granjas de vacas lecheras afectadas por el brote (5). La mayor parte de estos han presentado síntomas leves, principalmente conjuntivitis y síntomas respiratorios. Se sospecha que el proceso de ordeño de las vacas podría constituir una de las principales vías de transmisión del virus a las personas que trabajan en las explotaciones ganaderas (6).

Las secuencias virales identificadas en muestras clínicas tanto en el ganado como en los trabajadores mantienen las características genéticas aviares en los ocho segmentos del genoma del virus, incluido el gen de la hemaglutinina (HA). Estos cambios son los que podrían modificar la especificidad de unión a receptores y aumentar el riesgo de transmisión a humanos; sin embargo, actualmente el virus mantiene una fuerte afinidad por los receptores aviares. Por otro lado, no se han detectado marcadores genéticos asociados con una menor susceptibilidad a medicamentos antivirales (7).

El 6 de septiembre de 2024, Estados Unidos notificó el primer caso humano de gripe A(H5N1) sin exposición conocida a especies animales infectadas. Este caso, ocurrido en Misuri, fue identificado mediante el Sistema Estatal de Vigilancia de Gripe. Se trata de un adulto que fue hospitalizado el 22 de agosto por dolor torácico y síntomas gastrointestinales. Las pruebas realizadas confirmaron semanas después que se trataba de una infección por gripe A agravada por los antecedentes de enfermedad respiratoria crónica del paciente. La muestra se envió a los CDC como parte del protocolo establecido en la vigilancia y se confirmó la detección de virus de la gripe aviar A(H5N1). Durante la hospitalización, recibió tratamiento antiviral (oseltamivir) y mejoró notablemente. El caso aseguró no haber tenido contacto con explotaciones ganaderas, mascotas o animales salvajes, y no haber consumido productos lácteos no pasteurizados. Además, en Misuri no se han notificado focos en granjas de vacas lecheras, aunque sí se han notificado focos de A(H5N1) en aves de corral (8).

Las autoridades locales de Misuri llevaron a cabo una extensa investigación retrospectiva de todas las personas que habían mantenido un contacto cercano con el paciente. Se identificaron siete personas que habían presentado síntomas respiratorios leves: seis trabajadores sanitarios y un conviviente del caso. Dado que, en el momento de la identificación de los expuestos, la prueba de detección de genoma mediante RT-PCR no ofrecía resultados fiables, se optó por llevar a cabo pruebas serológicas. El análisis serológico se realizó en cinco de los seis trabajadores sanitarios, que resultaron ser seronegativos para

el virus de la gripe A(H5N1). Los resultados de las pruebas serológicas del caso de Missouri y de su conviviente fueron similares ya que presentaron una débil respuesta inmunitaria en una de las pruebas serológicas que detecta anticuerpos neutralizantes contra el H5. No obstante, ninguno de ellos cumplía con los criterios de seropositividad establecidos por los CDC (9). Estos resultados, junto con los datos epidemiológicos que indican que ambos individuos tuvieron idénticas fechas de aparición de los síntomas, sugieren la existencia de una única exposición común al virus descartándose la transmisión persona a persona en el hogar (10).

El 13 de noviembre, las autoridades locales de British Columbia (Canadá) confirmaron un segundo caso de infección por gripe A(H5N1) en la región de Fraser Health. Se trata de un adolescente que comenzó con síntomas el 2 de noviembre y fue ingresado el 8 de noviembre debido a un empeoramiento. A pesar de que no presentar antecedentes médicos relevantes, actualmente se encuentra en estado crítico con dificultad respiratoria aguda y está recibiendo tratamiento antiviral intravenoso. Tras llevar a cabo el análisis genómico del virus procedente de las muestras clínicas analizadas, se ha confirmado que el virus pertenece al clado 2.3.4.4b, genotipo D1.1, el mismo que afecta a aves silvestres y aves de corral de British Columbia.

La investigación, liderada por los equipos de salud pública de Fraser Health, no ha podido identificar con certeza la fuente de la infección, aunque se ha descartado cualquier vínculo con granjas avícolas afectadas de la zona. Se ha realizado el estudio de contactos y se han realizado pruebas a contactos estrechos, mascotas domésticas, aves y animales de propiedades vecinas, así como análisis ambientales de suelo y agua. Hasta la fecha, todos los resultados han sido negativos para gripe A(H5) (11).

El 19 de noviembre se ha confirmado el tercer caso de infección humana por gripe A(H5N1) sin exposición de riesgo conocida en California, EE.UU. Se trata de un menor que, tras presentar síntomas respiratorios leves, fue positivo a través del sistema de vigilancia estatal de gripe. Ha recibido tratamiento antiviral y se ha recuperado completamente. En la muestra inicial se detectó una carga viral baja, sin embargo, las pruebas de seguimiento realizadas varios días después resultaron ser negativas para gripe aviar A(H5), pero positivas para otros virus respiratorios comunes. Durante la investigación epidemiológica, se documentó que todos los miembros del hogar habían presentado similares síntomas respiratorios, por lo que se recogieron muestras de todos los convivientes. Tras los análisis todos han resultado ser negativos a gripe aviar, pero algunos de ellos han resultado ser positivos para los mismos virus respiratorios comunes que afectaron al niño. El estudio de contactos continúa, pero actualmente no hay evidencia de transmisión persona a persona del virus de la gripe A(H5). El Departamento de Salud Pública de California (CDPH) está investigando la posible fuente de exposición del niño, pero aún no se ha podido determinar con claridad (12).

Se cree que la propagación geográfica del virus se ha producido a través del movimiento de ganado entre los rebaños afectados y también desde las instalaciones de ganado lechero a instalaciones avícolas cercanas. Ante esta situación, el 29 de abril de 2024 entró en vigor en EE.UU. una Orden Federal destinada a controlar y vigilar la expansión del virus en el ganado bovino lechero. Esta orden estableció la obligatoriedad de realizar pruebas para la detección de la infección ante el movimiento interestatal de ganado, que deben resultar negativas

antes de cualquier traslado. La orden también exige a los propietarios del ganado, a veterinarios y laboratorios estatales la notificación al Departamento de Agricultura de EE. UU. (USDA) de todos los resultados positivos en las pruebas del virus (13).

El USDA, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los EE.UU. continúan evaluando los datos genéticos y epidemiológicos disponibles, y estudiando la propagación del virus (14).

Situación epidemiológica internacional

Focos animales

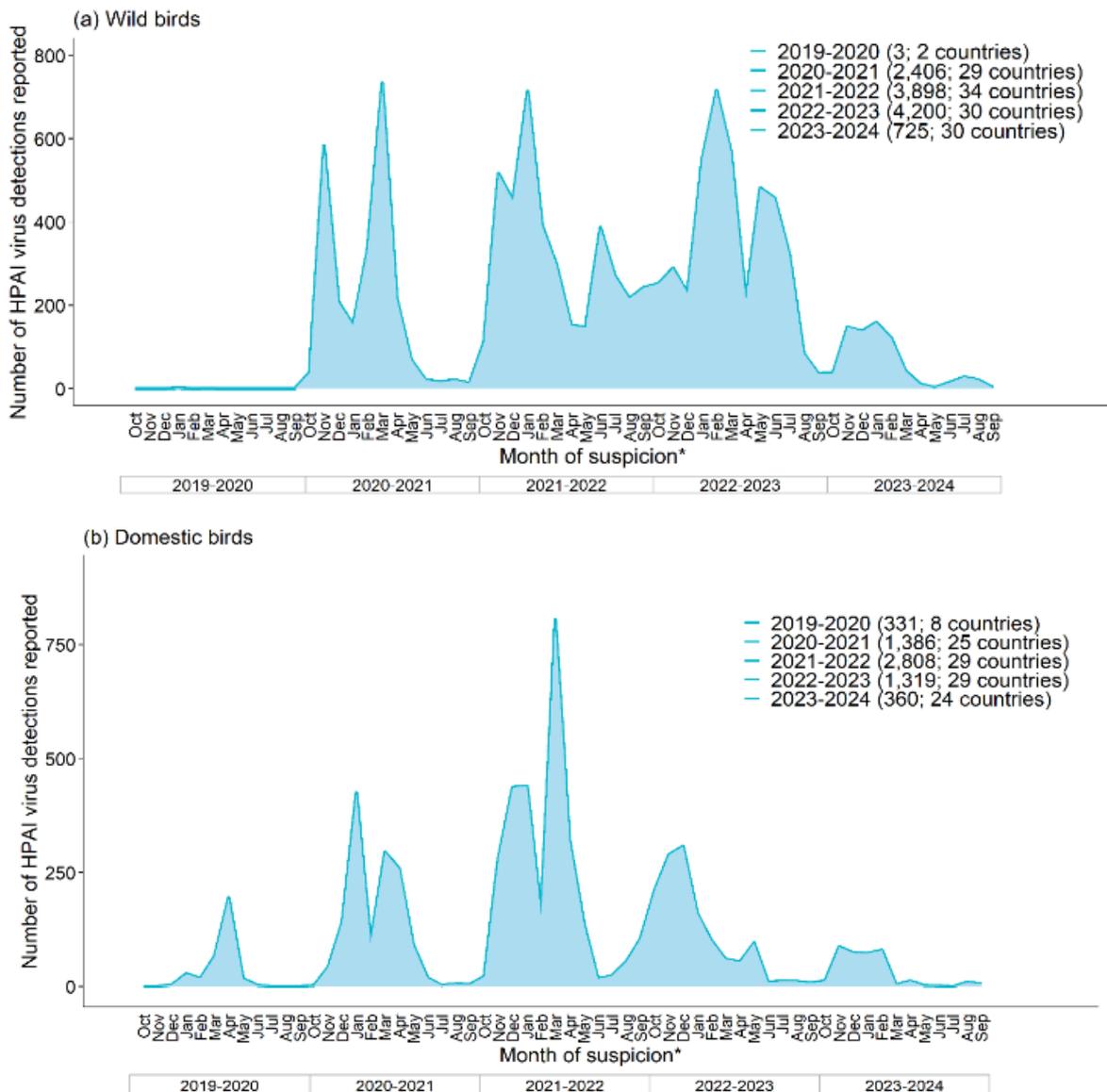
Las infecciones por virus de la influenza aviar están consideradas como Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO) urgente tanto en el ámbito de sanidad animal como en el de la salud humana (10). En 2003 se inició la vigilancia del virus de la Influenza Aviar de Alta Patogenicidad (IAAP) correspondiente al subtipo A(H5N1) en animales. Desde entonces, los virus IAAP A(H5N1) han demostrado una enorme diversificación genética (15,16) .

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 (17–19), para luego propagarse a América Central y Sudamérica (20,21). En otoño del 2023, se notificaron los primeros focos detectados de virus A(H5N1) de la IAAP en aves en la región de la Antártida (22). 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 focos en aves silvestres, domésticas, locales y de corral (17).

En Europa, la epizootia por IAAP durante la temporada 2021-2022 (con 3.933 focos en aves silvestres y 2.774 en aves de corral y cautivas en 36 países), y la temporada 2022-2023 (con 4.199 en aves silvestres y 1.319 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 que continúa hasta la fecha, habiéndose notificado en total 1.085 detecciones de virus IAAP en toda la región. En el último periodo, desde el 15 de junio al 20 de septiembre de 2024, se han notificado 75 detecciones del virus: 4 en aves cautivas, 12 en aves de corral y 59 en aves silvestres (Figura 1). Los 12 focos ocurridos en aves de corral se concentran en cinco países: República Checa, Dinamarca, Alemania, Francia y Polonia, una cifra menor en comparación con los 25 focos ocurridos en el mismo periodo del año epidemiológico anterior (23).

Entre las posibles razones de esta disminución en el número de detecciones, se incluyen la inmunidad adquirida por ciertas especies de aves, la disminución de algunas poblaciones de aves silvestres, el cambio en la composición de los genotipos del virus de IAAP que circulan o la menor efectividad en la detección de aves silvestres muertas o infectadas, entre otros (23).

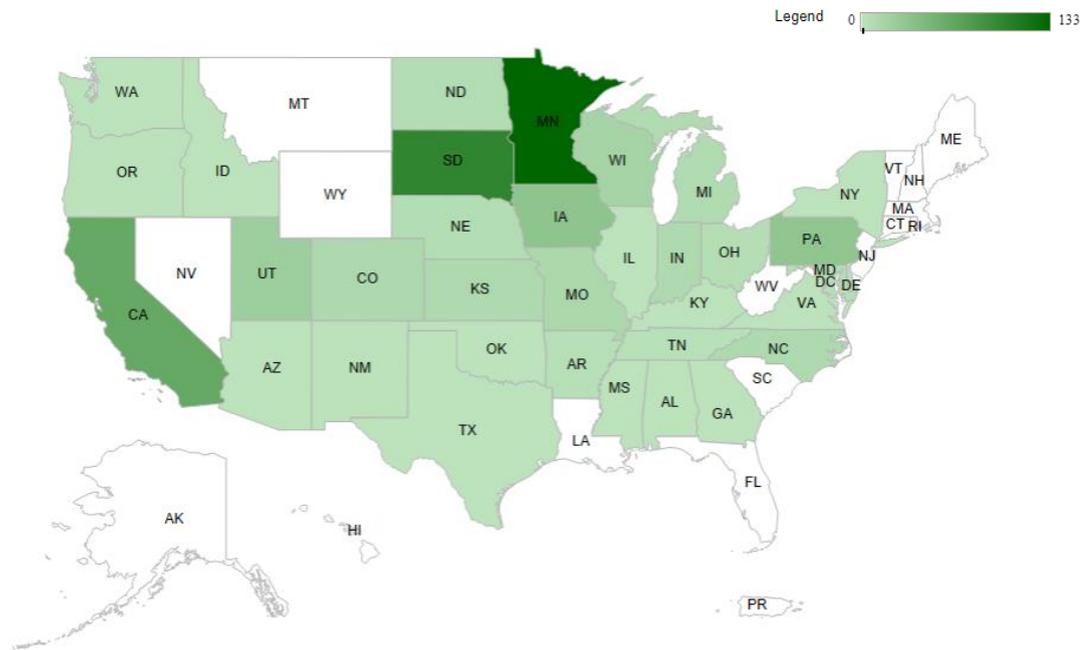
Figura 1. Distribución del número de focos en aves silvestres (a) y domésticas (b) del virus de la IAAP notificadas en Europa por mes de sospecha entre el 1 de octubre de 2019 y el 20 de septiembre de 2024.



Fuente: EFSA, ECDC, EURL, et al. 2024. Scientific report: Avian influenza overview June–September 2024. EFSA Journal 2024; 22(10):9057, 66 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2024.9057>

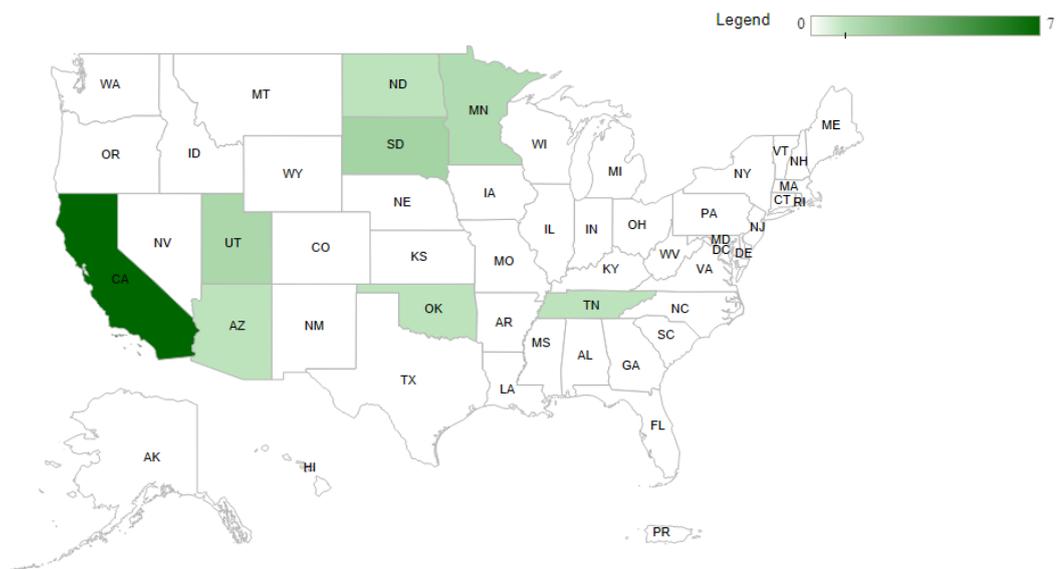
Según el USDA, en EEUU, desde el inicio del brote en 2022, se ha detectado gripe A(H5N1) en aves silvestres en los 50 estados. Además, más de 108 millones de aves de corral se han visto afectadas, observándose una dispersión geográfica bastante amplia durante los últimos años. Sin embargo, en el último mes, los casos se han concentrado en la costa oeste y suroeste, particularmente en los estados de California, Oregón, Utah y Arizona (Figura 2 y 3) (23,24).

Figura 2. Distribución geográfica de los casos de virus IAAP en aves de corral en Estados Unidos desde 2022.



Fuente: Confirmations of Highly Pathogenic Avian Influenza in Commercial and Backyard Flocks | Animal and Plant Health Inspection Service. Disponible en: <https://www.aphis.usda.gov/livestock-poultry-disease/avian/avian-influenza/hpai-detections/commercial-backyard-flocks>

Figura 3. Distribución geográfica de los casos de virus IAAP en aves de corral en Estados Unidos en los últimos 30 días.

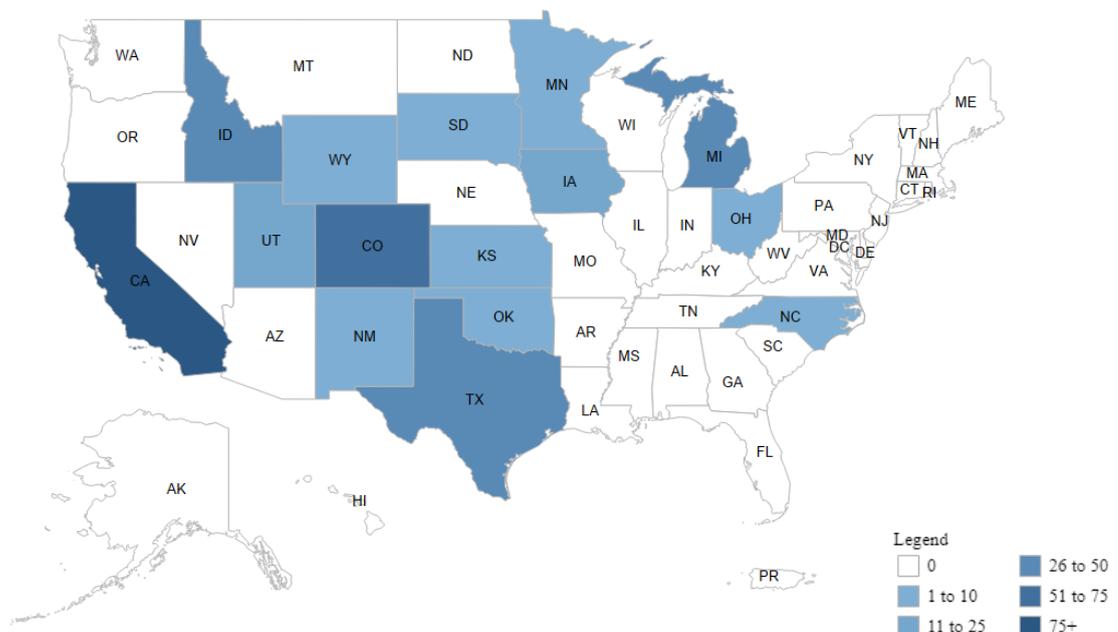


Fuente: Confirmations of Highly Pathogenic Avian Influenza in Commercial and Backyard Flocks | Animal and Plant Health Inspection Service. Disponible en: <https://www.aphis.usda.gov/livestock-poultry-disease/avian/avian-influenza/hpai-detections/commercial-backyard-flocks>. Última consulta 10 diciembre 2024.

En mamíferos no humanos, se ha notificado a la Organización Mundial de Salud Animal (OMSA) un mayor número de focos tanto en Europa como en América desde la temporada 2021-2022 (25). 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 (26,27). 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 (26,28,29). Por otro lado, en temporadas previas a la actual, se constataron síntomas neurológicos en algunos mamíferos, la mayoría, casos aislados en animales silvestres (23,30).

En EE.UU. se ha notificado la presencia del virus de la gripe A(H5N1) en 688 rebaños de ganado vacuno lechero de quince estados desde el inicio de 2024. Colorado, California, Idaho y Michigan destacan por ser las áreas con mayor número acumulado de focos; no obstante, solo en los últimos 30 días ha habido 293 rebaños afectados en 2 estados: California y Utah (Figuras 4 y 5) (3).

Figura 4. Distribución geográfica de infecciones confirmadas de IAAP en rebaños ganaderos de EE.UU. en el año 2024.



Fuente: HPAI Confirmed Cases in Livestock | Animal and Plant Health Inspection Service.

Disponible en: <https://www.aphis.usda.gov/livestock-poultry-disease/avian/avian-influenza/hpai-detections/hpai-confirmed-cases-livestock>

Casos humanos

Desde 2003 hasta el 20 de septiembre de 2024, la OMS ha notificado más de 900 casos humanos de infección por el virus de la gripe A(H5N1) en 24 países, con una letalidad del 51,4% (23). En la totalidad del periodo, los países que han notificado más casos fueron Egipto e Indonesia. La detección de casos de gripe A(H5N1) en personas ha sido esporádica a nivel mundial y casi todos los casos se han producido tras contacto con aves o mamíferos infectados o con sus entornos contaminados (33,34).

Durante el 2024, en Estados Unidos se han notificado 58 casos humanos de infecciones por el virus A(H5N1) identificados mediante vigilancia activa. De estos casos, 21 corresponden a personas que habían tenido contacto con aves de corral afectadas y 35 son trabajadores de granjas expuestos a ganado lechero infectado. Todos los afectados han presentado síntomas leves y no han requerido hospitalización (5).

En septiembre de 2024 se identificó un caso de infección humana por gripe A(H5N1) en un hombre adulto sin exposición conocida a animales infectados. El caso, hospitalizado por complicaciones respiratorias, mejoró tras recibir tratamiento antiviral (8).

En noviembre de 2024 se han notificado otros dos casos de infección por gripe A(H5N1) sin exposición de riesgo conocida, uno en British Columbia (Canadá) y otro en el estado de California (EE.UU) (11,12).

En total, suponen 56 casos de infección en humanos por el virus de la gripe A(H5N1) en Estados Unidos, sin que ninguno de ellos haya originado casos secundarios.

En Europa no se han detectado casos humanos de gripe aviar A(H5N1) hasta la fecha. En España, en octubre de 2022 y febrero de 2023 se detectó el virus en muestras de trabajadores asintomáticos que finalmente fueron interpretadas como contaminaciones. Las agencias de salud europeas, incluido el ECDC, mantienen una vigilancia estrecha de la situación, dado que el virus circula en poblaciones aviares y existe riesgo de transmisión a mamíferos y, potencialmente, a humanos (23,35).

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 (desde el 1 de julio de 2021 al 30 de junio de 2022), 55 focos en aves silvestres, 31 en aves de corral y 2 focos en aves cautivas. En la siguiente temporada, 2022-2023 (entre el 1 de julio de 2022 y el 30 de junio de 2023), se registraron un total de 125 focos en aves silvestres, 7 en aves de corral, y 1 en aves cautivas (36).

Durante la temporada 2023-2024, que comprende del 1 de julio de 2023 al 30 de junio de 2024, se confirmaron un total de 28 focos de IAAP en aves silvestres y no se observaron detecciones en aves de corral ni en aves cautivas (36). En cuanto a la distribución geográfica de estos focos en aves silvestres (Figura 4), se observa una dispersión considerable a lo largo del territorio nacional. Las zonas más afectadas se encuentran en el noroeste de España,

particularmente en Galicia, donde se localizaron múltiples focos en aves marinas, la mayoría gaviotas, encontradas muertas en la zona costera. También se registraron focos aislados en Castilla y León, Andalucía, Aragón y el litoral mediterráneo (37).

En lo que llevamos de temporada, desde el 1 de julio de 2024 y hasta el 7 de noviembre, se han confirmado 14 focos en aves silvestres y 1 en aves cautivas (Figura 5). (36). En comparación con la temporada anterior, la distribución geográfica de estos focos es más restringida (Figura 5), ya que salvo el foco ocurrido en Burgos a finales de octubre de 2024, el resto de casos se encuentran concentrados en Galicia y asociados a aves marinas, mayoría gaviotas, encontradas muertas en la zona costera (37). Desde el 7 de noviembre hasta ahora, se han notificado otros 6 focos en silvestres (5 en Galicia y 1 en Cataluña). Es el primer foco en Cataluña esta temporada, en la comarca de Baix Llobregat en una gaviota patiamarilla.

Aunque la temporada 2024-2025 continúa en curso, parece evidenciarse una reducción en la extensión geográfica de los focos de IAAP A(H5N1). Sin embargo, es importante mantener una vigilancia estrecha debido al potencial de expansión durante el resto de la temporada debido a posibles cambios en el comportamiento de las aves migratorias o incluso a variables ambientales (37).

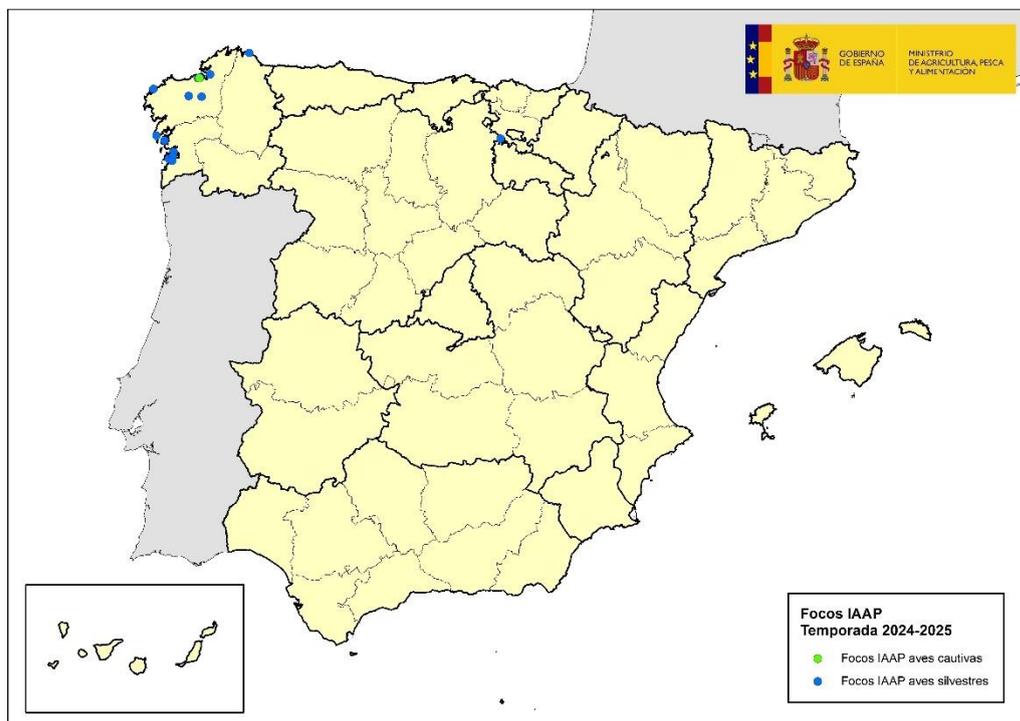
En cuanto a los mamíferos, tan solo se ha detectado en España un foco de gripe A(H5N1) en una granja de visones en Galicia, en octubre de 2022 (26,36). Aunque en España no se realiza vigilancia activa de gripe aviar en ganado vacuno, sí se recomienda realizar vigilancia frente a la enfermedad en los mamíferos salvajes (especialmente los carnívoros), así como de los mamíferos de granja (especialmente en granjas del visón americano y de cerdos domésticos) en las zonas y épocas de mayor riesgo en las que la IAAP se detecta en aves salvajes y/o aves de corral. Hasta la fecha, las autoridades veterinarias no han notificado ningún caso de enfermedad en ganado a nivel nacional ni a nivel europeo (38).

Figura 4. Distribución geográfica de focos de IAAP A(H5N1) en España en la temporada 2023-2024.



Fuente: Influenza aviar. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Disponible en: https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/informeia_tcm30-584890.pdf

Figura 5. Distribución geográfica de focos de IAAP A(H5N1) en España en la temporada 2024-2025.



Fuente: Influenza aviar. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Disponible en: https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/informeia_tcm30-584890.pdf

Información sobre la enfermedad

Características microbiológicas 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*, y se clasifica en cuatro tipos: A, B, C y D. Las mutaciones en su genoma segmentado, o cambios antigénicos menores, son la principal causa de la aparición de nuevas variantes antigénicas. Estas mutaciones pueden dar lugar a derivaciones antigénicas, responsables de las epidemias estacionales. Puede ocurrir también que alguno de los segmentos del genoma del virus sea sustituido por otro cuando dos virus diferentes coinciden infectando a una misma célula. Estos últimos corresponderían a cambios antigénicos mayores, capaces de generar nuevos virus con potencial pandémico. La gripe aviar es causada por virus del tipo A, el único tipo que ha demostrado capacidad de experimentar estos cambios antigénicos mayores. Este tipo de virus se clasifica a su vez en subtipos, basados en dos proteínas presentes en su envoltura: la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA) (15,39).

Según la gravedad de la enfermedad que causan en las aves, los virus de la gripe aviar se clasifican en dos categorías: de alta patogenicidad (IAAP) y de baja patogenicidad (IABP). Los IAAP se propagan rápidamente, provocando enfermedades graves con alta mortalidad,

mientras que los IABP generalmente causan infecciones leves o asintomáticas. Ambos tipos de virus, tanto IAAP como IABP, son capaces de infectar a los humanos (15).

Hasta la fecha, los virus IAAP identificados pertenecen a 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, evolucionar a un virus de alta patogenicidad (15,33).

Tanto la HA como la NA desempeñan un papel importante en los cambios genéticos virales y en el proceso de evolución del virus en el huésped. La HA es responsable de la unión del virus a las células del hospedador, mientras que la NA facilita la propagación del virus hacia células no infectadas. Además, el complejo de transcripción y replicación de ARN (PB2, PB1, PA, NP) también actúa como un factor determinante en la replicación eficiente del virus en humanos y otros mamíferos, destacando especialmente la proteína básica de polimerasa 2 (PB2) (40). Hasta la fecha, se han identificado mutaciones en PB2, como E627K o T271A, que favorecen la replicación de los virus aviares en células de mamíferos, lo que aumenta su capacidad para infectarlos (27).

Mecanismos de transmisión

Los virus de la gripe aviar pueden transmitirse de las aves silvestres a las aves de corral domésticas de manera directa (a través de la transmisión aérea) o indirecta (por contaminación de plumas o alimentos con secreciones de animales infectados, siendo especialmente relevantes las excretas en el caso de las aves) (33).

La transmisión de las aves a los humanos es muy poco frecuente y requiere contacto estrecho con aves o animales infectados, ya sean vivos o muertos, o con ambientes contaminados por secreciones y excretas. La vía de transmisión puede ser directa, por inhalación, o indirecta, a través de la inoculación de las mucosas de las vías respiratorias superiores y los ojos con las manos contaminadas (33).

La transmisión persona a persona del virus de la gripe aviar es extremadamente infrecuente; sin embargo, al igual que ocurre con la gripe estacional, se podría producir por vía aérea en situaciones de contacto cercano (1-2 metros). No obstante, en la gran mayoría de casos no se ha documentado una transmisión efectiva entre personas. La gran mayoría de casos intrafamiliares se han debido a la exposición conjunta a una misma fuente de virus. También se puede producir transmisión indirecta a través del contacto con superficies contaminadas por secreciones que contengan virus viables.

Dada la continua detección de virus de la influenza aviar A(H5N1) en ganado lechero de EE.UU., el gobierno estadounidense realizó un estudio de muestreo realizado en puntos de venta de todo el país, que incluye 167 muestras de leche y productos lácteos, como leche pasteurizada, productos lácteos pasteurizados y quesos de leche cruda envejecidos. Aunque se identificó ARN viral en 29 de estas muestras, no se halló ningún virus viable (41).

El 24 de noviembre de 2024, el Departamento de Salud Pública de California informó sobre la detección del virus de la gripe aviar A(H5) en un lote de leche cruda entera de la marca Raw Farm producido en el condado de Fresno, California. Este lote ya había sido comercializado en un punto de venta minorista. Dos días después, se informó de una nueva detección en otro lote del mismo producto y marca. En respuesta, el Departamento de

Agricultura y Alimentación de California (CDFA) está llevando a cabo pruebas en las instalaciones de la empresa, aunque hasta el momento todos los resultados han sido negativos. Como medida preventiva, se ha procedido a la retirada de ambos lotes afectados. Por ahora no se han notificado infecciones relacionadas con el consumo de estos productos (42,43).

Las autoridades estatales están llevando a cabo investigaciones de los posibles vínculos entre la presencia del virus en leche cruda comercializada y su propagación en aves, vacas lecheras y casos humanos esporádicos. Además, se ha intensificado la vigilancia en las lecherías, aumentando las pruebas de detección viral en leche cruda.

De manera complementaria, se ha llevado a cabo un estudio para evaluar la eficacia del tratamiento de la leche a alta temperatura, que ha demostrado ser efectiva en la inactivación del virus A(H5N1), garantizando así la seguridad de los productos lácteos tratados (41). Esto subraya la importancia de los procesos de tratamiento de la leche a alta temperatura en la prevención de riesgos sanitarios asociados al consumo de productos lácteos no procesados.

Descripción de la enfermedad por virus A(H5N1)

Las infecciones por virus de la gripe aviar en mamíferos pueden manifestarse de manera variada, desde ser asintomáticas hasta el desarrollo de enfermedad con distintos grados de gravedad, pudiendo incluso resultar mortal. Los signos clínicos dependen del nivel de afectación y de los órganos comprometidos, que pueden incluir el sistema respiratorio, gastrointestinal o neurológico (44).

Las infecciones humanas por virus aviares, producidas casi siempre tras un contacto estrecho y prolongado con aves infectadas o mamíferos enfermos, suelen manifestarse como infecciones asintomáticas o como enfermedades leves, con síntomas que como conjuntivitis o síndrome gripal (fiebre, tos, cansancio, etc.). Sin embargo, algunos de los subtipos, como el A(H5N1), se han asociado al desarrollo de enfermedad grave, que puede incluir inflamación del tracto respiratorio inferior (bronquiolitis y neumonía), disfunción de múltiples órganos y detección en plasma de niveles elevados de citocinas proinflamatorias y quimiocinas (45). Hasta el momento, no se ha detectado ningún caso con afectación neurológica en humanos infectados por A(H5N1); sin embargo, se ha informado de un caso de encefalitis aguda en una niña china infectada por el subtipo A(H5N6) del clado 2.3.4.4b (46). La secuencia genómica de este virus coincidió con la de virus aislados en heces de aves acuáticas cercanas a su domicilio. La aparición de síntomas neurológicos en otros mamíferos sugiere que podrían presentarse también en humanos.

Los grupos poblacionales que tienen mayor riesgo de contacto con aves o animales infectados son los ganaderos, veterinarios y trabajadores de granjas que operan en explotaciones infectadas, así como cazadores, ornitólogos y agentes de medio ambiente que interactúen con aves silvestres.

El tratamiento precoz con oseltamivir es eficaz en infecciones por virus gripales de origen zoonótico, especialmente en individuos con mayor riesgo de sufrir complicaciones graves. Además, la profilaxis post-exposición en contactos estrechos puede ofrecer una relación riesgo-beneficio favorable, particularmente en aquellos con un riesgo elevado de complicaciones (47,48).

Prevención y tratamiento

Además de las medidas no farmacológicas, el desarrollo de una vacuna específica para disminuir el impacto de la enfermedad es una máxima prioridad. La Agencia Europea del Medicamento y la Comisión Europea completaron la evaluación de dos vacunas frente al subtipo H5N1 de la gripe A, concluyendo que eran seguras, eficaces y de calidad. Estas vacunas fueron autorizadas para su uso en la Unión Europea desde el 19 de abril de 2024 para adultos y bebés a partir de 6 meses (49,50).

A su vez, en la actualidad, existen tratamientos disponibles autorizados por la Comisión Europea aprobados por la Agencia Europea del Medicamento. Estos incluyen, pero no se limitan a oseltamivir, zanamivir o baloxavir (51). Éstos han mostrado efectividad *in vitro* e *in vivo* tanto en el tratamiento como en la profilaxis post-exposición ante múltiples cepas de virus, incluido el virus A(H5N1) (52–54).

Evaluación del riesgo para España

Probabilidad de transmisión a humanos y de aparición de casos secundarios

En España, las detecciones de IAAP en aves silvestres durante las temporadas epidémicas de 2021/2022 y 2022/2023 marcaron un aumento inusual, con alrededor de 90 y 100 casos respectivamente. Históricamente, el número de focos de IAAP en nuestro país había sido muy bajo en comparación con las cifras notificadas en el norte y centro de Europa. Hasta ese momento, solo 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). Actualmente, la circulación del virus IAAP parece estar disminuyendo, habiéndose detectado 28 focos en aves silvestres durante la última temporada 2023/2024 y, hasta la fecha de publicación de esta ERR, 20 focos en aves silvestres y 1 foco en ave cautiva durante la temporada actual 2024/2025 (36).

La circulación de estos virus en aves silvestres puede dar lugar a infecciones esporádicas en mamíferos, tanto salvajes como domésticos, incluyendo el ganado, así como en seres humanos expuestos a animales infectados o a sus ambientes contaminados (17). Aunque esta transmisión de aves silvestres a diferentes mamíferos terrestres y marinos ha sido documentada (55), hasta ahora no se habían producido focos de estas características, con un elevado número de ganado bovino afectado y una amplia distribución geográfica, 688 rebaños de ganado vacuno lechero de quince estados de los EE.UU. (3).

En este contexto, EE.UU. ha registrado en los últimos meses 35 casos humanos de gripe aviar A(H5N1) en trabajadores expuestos a vacas lecheras infectadas, siendo los primeros casos conocidos de transmisión de este virus desde un mamífero al ser humano. Además, en EE.UU se han detectado 21 casos de infección por H5N1 en personas expuestas a aves infectadas.

Otro hecho relevante en relación a la infección en humanos es la identificación de tres casos de gripe aviar A(H5N1) sin antecedente de exposición a animales. En un varón adulto que ha negado cualquier exposición a animales ni exposición de riesgo conocida en Missouri, identificado mediante el Sistema Estatal de Vigilancia de Gripe; un adolescente en la región

de British Columbia (Canadá) que se encuentra en estado crítico, y un niño del estado de California (EE.UU.) que ha presentado síntomas leves y se ha recuperado por completo. En total, los casos humanos de gripe aviar suman 58 casos humanos, cifra que continúa en aumento (5).

La investigación epidemiológica ha mostrado que en ninguno de estos casos se han detectado casos secundarios, por lo que no parece que exista transmisión efectiva persona a persona. Aun así, este contexto plantea interrogantes sobre la transmisibilidad y la virulencia del virus, por lo que se están llevando a cabo nuevas investigaciones para evaluar su alcance y posibles medidas de contención.

Ante la detección de virus de influenza aviar A(H5N1) en leche cruda comercializada, el gobierno de EE.UU. ha publicado los resultados de un muestreo realizado en leche y otros productos lácteos distribuidos por todo el territorio, confirmando la ausencia de virus viable. Además, se ha demostrado que tratamiento térmico de la leche a altas temperaturas inactiva eficazmente el virus, por lo que la seguridad de los productos que se comercializan está garantizada (41). Paralelamente, el Departamento de Agricultura de EE.UU. analizó la carne de vacas infectadas por influenza aviar A(H5N1) y únicamente encontraron partículas virales en el músculo diafragmático de una de ellas (56).

En la Unión Europea y el Espacio Económico Europeo (EU/EEE), hasta la fecha, no ha habido casos de infección por virus de la gripe aviar A(H5N1) en ganado bovino. Además, el genotipo B3.13 identificado en casos de ganado vacuno y en humanos en los EE.UU., no se ha detectado en Europa. Dado que España no importa ganado bovino, ni carne, ni leche cruda de los EE.UU., la introducción de productos contaminados para el consumo humano y, por tanto, la probabilidad de exposición a productos o al ganado infectado es nula y, por tanto, la probabilidad de infección en humanos con virus de la gripe aviar A(H5N1) clado 2.3.4.4b es nula (23,28,38).

Más allá de este evento relativo al ganado bovino afectado, en general, en nuestro país, la probabilidad de transmisión del virus de la gripe aviar A(H5N1) a los humanos se considera muy baja en el momento actual, incluso estando en contacto con animales enfermos, siempre que se utilicen los equipos de protección individual adecuados. Sin embargo, las personas que tienen una exposición cercana o prolongada, sin protección, a aves u otros animales infectados, o a entornos contaminados, presentan un riesgo bajo de exposición al virus. Por tanto, se espera que las infecciones esporádicas continúen ocurriendo de forma puntual en áreas donde el virus es más prevalente y en personas que tienen contacto sin las medidas de protección adecuadas con animales infectados o su entorno.

Según la evidencia expuesta, en caso de producirse infecciones en humanos a partir del contacto con animales infectados o sus secreciones, la transmisión entre personas y, por tanto, la probabilidad de que se generen casos secundarios es baja. Además, la posibilidad de que se produzca una coinfección por los virus de la gripe humana estacional y el virus A(H5N1), que podría facilitar el reordenamiento viral y dar lugar a adaptaciones del mismo que favorezcan la transmisión interhumana, es muy baja. No obstante, este riesgo debe ser considerado, especialmente en trabajadores de granjas y en mamíferos susceptibles a la infección, como visones, cerdos o vacas.

Impacto sobre la salud humana

La evolución clínica de los casos humanos infectados con el virus A(H5N1) se puede asociar a un cuadro clínico grave (letalidad documentada de un 51%), sin embargo, la baja probabilidad de infección y la ausencia de transmisión sostenida entre personas a nivel global, así como la existencia de protocolos de prevención precoz y actuación con la implementación de medidas de control y tratamiento, hacen que su impacto potencial actual en la población general se considere bajo. Estos protocolos incluyen medidas de protección colectiva e individual, así como el seguimiento de las personas expuestas por motivos laborales para detectar posibles casos de infección en humanos (10,57,58).

Conclusiones

A pesar de que los casos de infección por el virus de la gripe A(H5N1) pueden ser graves, la probabilidad de exposición al virus en la población general es actualmente muy baja, de forma que el impacto sería bajo, por lo que el riesgo global de transmisión se considera muy bajo.

Si esta infección se produjera, como ha ocurrido recientemente en EEUU en trabajadores con exposición ocupacional en explotaciones afectadas con animales enfermos, la limitada capacidad de transmisión situaría la probabilidad de transmisión en niveles bajos y el impacto de ésta también sería bajo por lo que, en estos casos, el riesgo global de transmisión sería igualmente bajo. No obstante, este hecho subraya la importancia de reforzar las medidas de bioseguridad y de vigilancia en las granjas, especialmente en aquellas con animales enfermos.

Es fundamental mantener la vigilancia y las medidas de salud pública implementadas hasta ahora, además de fortalecer el diagnóstico precoz de posibles casos humanos en el entorno asistencial.

Recomendaciones de salud pública

- 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 entre los que se encuentran los trabajadores de granjas y cualquier otra actividad laboral en contacto directo con animales susceptible de padecer la infección.
- 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 paragripe A de pacientes hospitalizados y en caso de ser negativas para A(H1) pdm09 o A(H3), y presentar un valor de Ct bajo (por ejemplo <30-35) en la PCR de diagnóstico, enviarlas inmediatamente a los laboratorios de referencia designados.

Referencias

1. Highly Pathogenic Avian Influenza A (H5N1) Virus Infection Reported in a Person in the U.S. CDC. 2024 [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/media/releases/2024/p0401-avian-flu.html>
2. USDA. Federal and State Veterinary, Public Health Agencies Share Update on HPAI Detection in Kansas, Texas Dairy Herds | Animal and Plant Health Inspection Service [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.aphis.usda.gov/news/agency-announcements/federal-state-veterinary-public-health-agencies-share-update-hpai>
3. HPAI Confirmed Cases in Livestock. Animal and Plant Health Inspection Service [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.aphis.usda.gov/livestock-poultry-disease/avian/avian-influenza/hpai-detections/hpai-confirmed-cases-livestock>
4. WHO. Avian Influenza A(H5N1) – United States of America [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON512>
5. CDC. Avian Influenza (Bird Flu). 2024 [citado 29 de noviembre de 2024]. H5 Bird Flu: Current Situation. Disponible en: <https://www.cdc.gov/bird-flu/situation-summary/index.html>
6. Baker AL, Arruda B, Palmer MV, Boggiatto P, Sarlo Davila K, Buckley A, et al. Dairy cows inoculated with highly pathogenic avian influenza virus H5N1. *Nature*. 15 de octubre de 2024;1-8.
7. Uyeki TM, Milton S, Hamid CA, Webb CR, Presley SM, Shetty V, et al. Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Virus Infection in a Dairy Farm Worker. *N Engl J Med*. 5 de junio de 2024;390(21):2028-9.
8. CDC Confirms Human H5 Bird Flu Case in Missouri. CDC Newsroom. 2024 [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/media/releases/2024/s0906-birdflu-case-missouri.html>
9. Informe de los CDC sobre las pruebas serológicas de H5N1 en Misuri. CDC. Avian Influenza (Bird Flu). 2024 [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/bird-flu/spotlights/missouri-h5n1-serology-testing.html>
10. 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
11. Statement from the Public Health Agency of Canada: Update on Avian Influenza and Risk to Canadians [Internet]. PHA of Canada. 2024 [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/news/2024/11/update-on-avian-influenza-and-risk-to-canadians.html>
12. CDC confirms H5N1 Bird Flu Infection in a Child in California. CDC Newsroom. 2024 [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/media/releases/2024/p1122-h5n1-bird-flu.html>

13. Federal Order Requiring Testing for and Reporting of Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI) in Livestock [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.aphis.usda.gov/sites/default/files/dairy-federal-order-eng-sp.pdf>
14. Zack JMA. APHIS Requirements and Recommendations for Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI) H5N1 Virus in Livestock For State Animal Health Officials, Accredited Veterinarians and Producers.
15. Highly Pathogenic Avian Influenza.CFSPH [Internet]. 2016 [citado 10 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.woah.org/app/uploads/2021/03/hpai.pdf>
16. Emergence and Evolution of H5N1 Bird Flu | Avian Influenza (Flu) [Internet]. 2024 [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/flu/avianflu/communication-resources/bird-flu-origin-infographic.html
17. 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 29 de noviembre de 2024]; Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/28/5/22-0318_article
18. 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.
19. Smith GJD, Donis RO, World Health Organization/World Organisation for Animal Health/Food and Agriculture Organization (WHO/OIE/FAO) H5 Evolution Working Group. 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. *Influenza Other Respir Viruses.* septiembre de 2015;9(5):271-6.
20. 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.
21. Global AIV with Zoonotic Potential. *AnimalHealth* [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.fao.org/animal-health/situation-updates/global-aiv-with-zoonotic-potential/en>
22. Badara O. Wildlife under threat as avian influenza reaches Antarctica. *WOAH.* 2024 [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.woah.org/en/wildlife-under-threat-as-avian-influenza-reaches-antarctica/>
23. Avian influenza overview June–September 2024. *EFSA* [Internet]. 2024 [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/9057>
24. USDA Reported H5N1 Bird Flu Detections in US Backyard and Commercial Poultry. *CDC. Avian Influenza (Bird Flu).* 2024 [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/bird-flu/situation-summary/data-map-commercial.html>
25. 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 29 de noviembre de 2024]. Disponible en:

<https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-brotos-influenza-aviar-causados-por-influenza-ah5n1-1>

26. 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. *Eurosurveillance*. 19 de enero de 2023;28(3):2300001.

27. Bussey KA, Bousse TL, Desmet EA, Kim B, Takimoto T. PB2 Residue 271 Plays a Key Role in Enhanced Polymerase Activity of Influenza A Viruses in Mammalian Host Cells. *J Virol*. mayo de 2010;84(9):4395-406.

28. Avian influenza overview April – June 2023 [Internet]. 2023 [citado 25 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/avian-influenza-overview-april-june-2023>

29. 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*. 2023;28(31):2300400.

30. 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. 2023 [citado 25 de agosto de 2023]; Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/29/4/22-1538_article

31. Federal and State Veterinary Agencies Share Update on HPAI Detections in Oregon Backyard Farm, Including First H5N1 Detections in Swine. Animal and Plant Health Inspection Service [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.aphis.usda.gov/news/agency-announcements/federal-state-veterinary-agencies-share-update-hpai-detections-oregon>

32. USDA Animal and Plant Health Inspection Service Shares Update on H5N1 Detection in Oregon Swine, Bovine Vaccine Candidate Progression. Animal and Plant Health Inspection Service [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.aphis.usda.gov/news/agency-announcements/usda-animal-plant-health-inspection-service-shares-update-h5n1-detection>

33. 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*. 2017;7(1):1300450.

34. Avian Influenza A(H5N1) - Cambodia [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON533>

35. Factsheet on A(H5N1) [Internet]. 2017 [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/zoonotic-influenza/facts/factsheet-h5n1>

36. Consulta de notificación de enfermedades de los animales de declaración obligatoria. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://servicio.mapa.gob.es/rasve/Publico/Publico/BuscadorFocos.aspx>

37. INFLUENZA AVIAR [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.mapa.gob.es/ca/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/informeia_tcm34-584890.pdf

38. Communicable disease threats report, 21-27 September 2024, week 39 [Internet]. 2024 [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-21-27-september-2024-week-39>
39. Influenza (Seasonal) [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
40. Adaptive strategies of the influenza virus polymerase for replication in humans | PNAS [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.0911915106>
41. Program HF. Investigation of Avian Influenza A (H5N1) Virus in Dairy Cattle. FDA [Internet]. 11 de agosto de 2024 [citado 29 de noviembre de 2024]; Disponible en: <https://www.fda.gov/food/alerts-advisories-safety-information/investigation-avian-influenza-h5n1-virus-dairy-cattle>
42. CDPH - California Department of Public Health [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cdph.ca.gov/Programs/OPA>
43. California Department of Public Health [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cdph.ca.gov/Programs/OPA>
44. Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Virus: Interim Recommendations for Prevention, Monitoring, and Public Health Investigations. CDC. Avian Influenza (Bird Flu). 2024 [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/bird-flu/prevention/hpai-interim-recommendations.html>
45. What Causes Bird Flu Virus Infections in Humans. CDC. Avian Influenza (Bird Flu). 2024 [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/bird-flu/virus-transmission/avian-in-humans.html>
46. Li YT, Linster M, Mendenhall IH, Su YCF, Smith GJD. Avian influenza viruses in humans: lessons from past outbreaks. Br Med Bull. 11 de diciembre de 2019;132(1):81-95.
47. Interim Guidance on the Use of Antiviral Medications for Treatment of Human Infections with Novel Influenza A Viruses Associated with Severe Human Disease. CDC. Avian Influenza (Bird Flu). 2024 [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/bird-flu/hcp/novel-av-treatment-guidance/index.html>
48. Prevention and Antiviral Treatment of Avian Influenza A Viruses in People. CDC. Avian Influenza (Bird Flu). 2024 [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/bird-flu/prevention/index.html>
49. Union Register of medicinal products [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2024]. Public Health - European Commission. Disponible en: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1806.htm>
50. Union Register of medicinal products [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2024]. Public Health - European Commission. Disponible en: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1807.htm>
51. Expert opinion on neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of influenza: review of recent systematic reviews and meta analyses. ECDC [Internet]. LU: Publications Office; 2017 [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en:

<https://data.europa.eu/doi/10.2900/01723>

52. FICHA TECNICA RELENZA 5 mg/dosis POLVO PARA INHALACIÓN (UNIDOSIS). CIMA [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62712/FichaTecnica_62712.html

53. FICHA TECNICA TAMIFLU 30 mg CAPSULAS DURAS [Internet]. CIMA [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/02222003/FT_02222003.html

54. Xofluza | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2021 [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xofluza>

55. Nation enters third year of historic HPAI epizootic. American Veterinary Medical Association [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.avma.org/news/nation-enters-third-year-historic-hpai-epizootic>

56. H5N1 and Safety of U.S. Meat Supply | Animal and Plant Health Inspection Service [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.aphis.usda.gov/livestock-poultry-disease/avian/avian-influenza/hpai-detections/livestock/testing-and-science/meat-safety>

57. 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 [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://repisalud.isciii.es/entities/publication/4d5ef363-9a9f-48bc-a1d0-b22239803bc4>

58. Ministerio de Sanidad. Prevención, detección precoz y actuaciones frente a la gripe aviar [Internet]. 2022 mar. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/20220304_Vigilancia_prevencion_gripe_aviar.pdf