

Fecha del informe: 10 Mayo de 2013

ACTUALIZACIÓN Nº1. NUEVO VIRUS DE LA GRIPE AVIAR A(H7N9) EN HUMANOS EN CHINA.

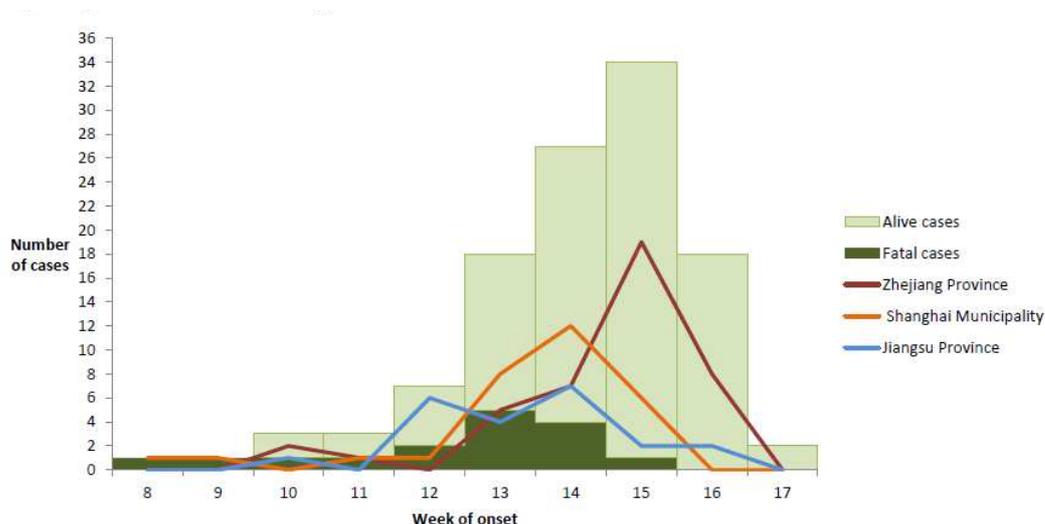
EVALUACIÓN DEL RIESGO PARA ESPAÑA.

Resumen de las características epidemiológicas

El día 31 de marzo China notificó a OMS tres casos de infección humana por un nuevo virus de gripe aviar A(H7N9) en dos provincias del este de China¹. En el contexto del Reglamento Sanitario Internacional (RSI) las infecciones en humanos por un nuevo virus de la gripe constituyen un evento de salud pública de importancia internacional.

Desde entonces y hasta el 8 de mayo, se han confirmado 131 casos, (incluyendo 32 muertes, seis de ellos sin datos de localización), en el este de China en ocho provincias: Anhui 4 (1), Fujian 5 (0), Henan 4 (0), Hunan 3 (0), Jiangsu 26 (5), Jiangxi 1 (0), Shandong 2 (0), Zhejiang 46 (6), dos municipalidades: Beijing 1 (0) y Shanghai 34 (12), y un caso notificado en Taipei (Taiwán) relacionado con un viaje a Jiangsu previo al comienzo de síntomas (*ver mapa al final del documento*). Aunque se ha producido un incremento de los casos y de las provincias afectadas desde la última evaluación del riesgo del 08.04.13, esto puede no representar una expansión de la infección en aves y humanos ya que puede ser debido a la intensificación de la vigilancia y a la amplia distribución de tests de diagnóstico en los laboratorios del país. En las dos últimas semanas se ha observado una clara disminución de los casos notificados.

Figura 1. Distribución de casos de infección por gripe aviar A(H7N9) por semana epidemiológica del inicio de síntomas, según provincia de localización Shanghai, Zhejiang, y Jiangsu. 01.05.2013

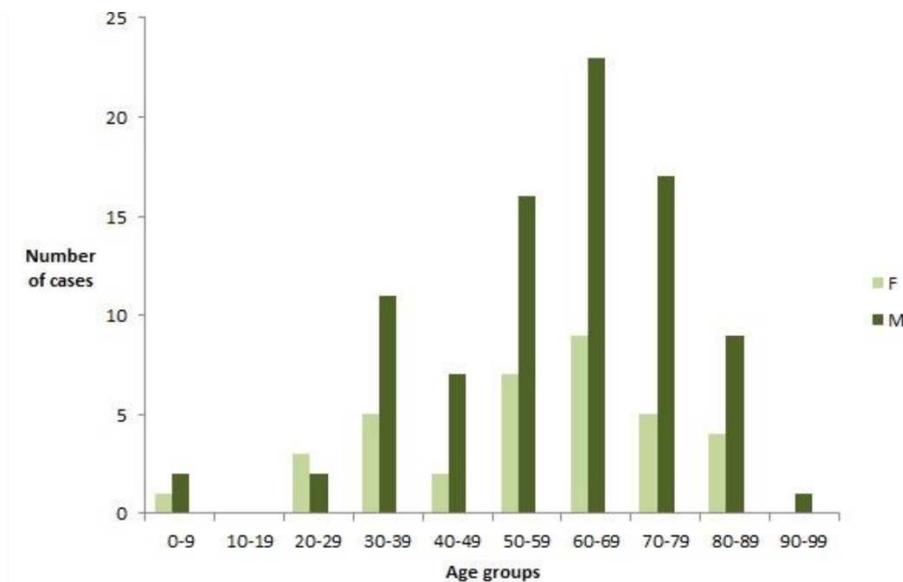


*No date of onset for 14 cases, 10 fatalities are missing

Fuente: Segunda actualización de la Evaluación Rápida del Riesgo. Infecciones humanas de nuevo virus de la gripe A(H7N9)-China, 08.05.2013. ECDC ²

Con los datos disponibles hasta la fecha, el inicio de síntomas de los casos se encuentra entre el 19.02.13 y el 03.05.13, la mediana de edad de los casos es de 62 años (rango 4-91) y 33 son mujeres. (Figura 2). En la mayoría de los casos, los síntomas se asocian a un cuadro gripal que evoluciona a un cuadro de neumonía grave que requiere hospitalización. También se han producido algunos casos leves, sobre todo en niños. El periodo de incubación de los casos no se conoce con claridad pero según los datos publicados³ es de 6 días de media y puede ser entre 1 y 10 días. Las recomendaciones para el seguimiento de contactos se basan en esta información.

Figura 2. Distribución de casos de infección por gripe aviar A(H7N9) por sexo y edad. 01.05.2013



Fuente: Segunda actualización de la Evaluación Rápida del Riesgo. Infecciones humanas de nuevo virus de la gripe A(H7N9)-China, 08.05.2013. ECDC ²

No se ha identificado ningún vínculo epidemiológico entre los casos. Por el momento se desconoce el patrón de transmisión y la fuente de infección de este nuevo virus. Con la información disponible hasta el momento, de los 82 en los que se dispone de información sobre antecedentes de exposición de interés, 63 casos (77%), habían estado en contacto con animales (sobre todo con aves) antes de enfermarse. Se está haciendo un seguimiento de los contactos de los casos, y hasta el momento, de los más de 3000 contactos identificados, sólo cuatro han presentado clínica compatible, por lo que **no se ha evidenciado una transmisión persona a persona efectiva**.

Entre los casos notificados se han identificado tres agrupaciones familiares de casos: 1ª) Relacionado con el primer caso de infección por el nuevo virus, cuyos dos hijos enfermaron y en uno de ellos se confirmó la infección; 2ª) Un hombre y la hija que cuidó de éste y en ambos se confirmó la infección; 3ª) Un hombre y su mujer, aunque sólo en uno de ellos parece haberse confirmado la infección. Estas agrupaciones continúan en investigación, pero no se descarta la posibilidad de que la transmisión de la infección se haya producido desde una fuente de exposición común⁴.

Entre el 19 y 23 de abril, un equipo de expertos de OMS/ECDC/CDC visitó la zona donde se están produciendo los casos. La misión destacó la buena organización de la respuesta en China, pero advirtió que el conocimiento de esta enfermedad es aún limitado. A pesar de no haberse encontrado evidencias hasta la fecha, el potencial de desarrollar transmisión interhumana no puede descartarse, motivo por el cual este virus y el brote en China se están siguiendo de cerca. Se subrayó la necesidad de continuar con la cooperación a nivel nacional e internacional. A nivel nacional, por la importancia de que los sectores de sanidad y agricultura continúen trabajando conjuntamente, y a nivel internacional, por considerarse fundamental, el intercambio de información⁵.

Información virológica

Las primeras secuenciaciones genéticas se realizaron en el centro colaborador de la OMS de gripe en Beijing, y posteriormente se han realizado más análisis genéticos en los centros colaboradores de la OMS de Atlanta, Londres, Melbourne y Tokyo⁶⁻⁸.

El nuevo virus de la gripe aviar A(H7N9) es una nueva reagrupación de genes de tres subtipos de virus de la gripe A, de procedencia puramente aviar.

La secuenciación genética de los genes que codifican las proteínas internas de este nuevo virus muestra que es altamente similar al virus de la gripe aviar A(H9N2), endémico en aves silvestres y aves de corral en Asia, y en concreto es similar a la H9N2 que se ha encontrado recientemente en China y Corea del Sur (BJ16-like). El gen que codifica la neuraminidasa es similar al virus aviar H7N9 que circula en aves salvajes encontrado en Corea del Sur en 2011, en Jiangsu en 2010 y en Republica Checa en 2005, y en concreto muy similar al A/wild bird/Korea/A14/2011. El gen que codifica la hemaglutinina es similar al de los virus de la gripe aviar del grupo H7 que circula en la región euroasiática y sobre todo similar a A/duck/Zhejiang/12/2011⁶.

El reservorio del nuevo virus no se ha identificado por el momento, pero el virus ha sido detectado en aves domésticas en mercados de aves vivas en el este de China (*ver apartado de sanidad animal*).

El nuevo virus es de baja patogenicidad en aves, lo que supone que pueden causar infecciones silentes en estos animales. Esto no significa baja patogenicidad en humanos, de hecho es la primera vez que se observa que un virus de baja patogenicidad en aves causa infecciones graves en humanos.

Las investigaciones preliminares indican que una de las mutaciones que se ha producido en el gen que codifica la proteína HA (Sustitución Q226L), permite que el virus reconozca los receptores alfa 2,6 presentes en el tracto respiratorio superior del ser humano. También se ha observado una sustitución en el gen PB2 y su presencia sugiere un aumento de la replicación del virus en los mamíferos⁶.

Los estudios fenotípicos realizados en las muestras procedentes de los tres primeros casos han demostrado que el virus es sensible a los antivirales inhibidores de la neuraminidasa como el oseltamivir y zanamivir.

Europa está preparada para realizar el diagnóstico de este nuevo virus de la gripe. En España, el laboratorio de referencia de gripe del Centro Nacional de Microbiología tiene la capacidad para la detección e identificación de este nuevo virus. Los test genéricos RT-PCR para detectar el virus de la gripe A, basados en la conservación de

las secuencias genéticas del virus como el gen M, son capaces de detectar este nuevo virus⁹.

La identificación y secuenciación del virus son los primeros pasos para el desarrollo de una posible vacuna frente a él. Por el momento se desconocen los virus candidatos para realizar una vacuna frente a este nuevo virus. Varios centros colaboradores de la OMS están realizando las investigaciones oportunas para seleccionar los virus candidatos para la vacuna, incluido el centro en la Unión Europea, WHO Essential Regulatory Laboratory National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC). Estados Unidos está realizando esfuerzos en este sentido realizando algunos ensayos clínicos para desarrollar la vacuna candidata.

Sanidad animal

El Ministerio de Agricultura de China ha intensificado la vigilancia de salud animal en las áreas afectadas y a lo largo de todo el país. Sin embargo, se desconoce si los test de diagnósticos realizados en animales están validados y por lo tanto, por el momento los datos de vigilancia animal son difíciles de interpretar.

Hasta el 26.04.2013, los laboratorios nacionales y provinciales de referencia de gripe de China han recogido 390.628 muestras de 13.014 localizaciones diferentes: 2587 mercados de aves vivas, 337 mataderos de aves, 8.808 granjas de aves, 341 hábitat de aves salvajes, 277 mataderos de cerdos, 31 granjas de cerdos y otras 633 localizaciones. De estas muestras se tienen los resultados de 218.897 muestras, 150.837 son muestras serológicas y 68.060 muestras patológicas^{10,11}.

Respecto a los resultados obtenidos según la información de la Organización Mundial de Salud Animal (OIE), se han notificado 19 focos en los que han resultado positivas 51 muestras (*ver detalle de los resultados en la tabla 1*).

Por el momento no se ha detectado el virus en las muestras recogidas de granjas de aves, ni en cerdos.

Tabla 1. Focos con muestras positivas frente al nuevo virus de la gripe aviar A(H7N9) notificadas a la Organización Mundial de Salud Animal (OIE). 09.05.2013

Fecha notificación	Lugar del foco (provincia)	Tipo de muestra (animal o medioambiente)			
		Paloma	Pollos	Pato	Medio ambiente
04/04/2013	Mercado al por mayor de productos agrícolas en Huhuai , Songjiang, Shanghai, SHANGHAI	1	7		1
05/04/2013	Mercado de Jingchuan, Minhang, Shanghai, SHANGHAI		2		1
05/04/2013	Mercado de Fengzhuang, Minhang, Shanghai, SHANGHAI	2	2		4
10/04/2013	Mercado de aves vivas de Xinzaocun , Yushan, Changshu, JIANGSU		1		
10/04/2013	Mercado de aves vivas de Yinqing , Gaoyou, JIANGSU		8		
10/04/2013	Mercado de aves vivas de Huishangcheng , Hefei, ANHUI			1	
10/04/2013	Mercado de aves vivas de Zhebei , Huzhou, ZHEJIANG			2	
16/04/2013	Mercado de aves vivas de Zhebei , Huzhou, ZHEJIANG		1		
16/04/2013	Qinhuai, Qinhuai, Nanjing, JIANGSU	1 (salvaje)			
16/04/2013	Mercado de aves vivas de Daoxiang , Huzhou, ZHEJIANG		3		
22/04/2013	Haian, Nantong, JIANGSU	1			
24/04/2013	Mercado de Chi'an , Yiwu, Jinghua, ZHEJIANG		1		
24/04/2013	Mercado de productos agrícolas de Xiaotai , Weishi, Kaifeng, HENAN				1
26/04/2013					
05/05/2013	Mercado de Xiangtang , Nanchang, Nanchang, JIANGXI		1		
05/05/2013	Mercado mayorista de aves vivas de Sinniao, Dongcheng, Dongguan, GUANGDONG		1		
05/05/2013	Mercado de aves vivas de Xinfulu , Shizhong, Zaozhuang, SHANDONG				3
09/05/2013	Xiaobei Market, Fuqing, Fuzhou, FUJIAN				1
Total		5	32	3	11

La interpretación de los resultados es discutible, sin embargo, se observa que el número de muestras positivas en aves es bajo comparado con el número de casos humanos, por lo que puede ser compatible con el hecho de que no sólo las aves sean los reservorios y que otros animales tengan un papel importante en esta cadena. Se desconoce por tanto el reservorio del virus, pero las últimas investigaciones de campo realizadas sugieren que los mercados de aves vivas juegan un papel importante en la transmisión de la infección¹².

En tres de las provincias afectadas existen mercados de aves vivas en zonas urbanas. El 26.04.2013, el Ministerio de Agricultura de China adoptó medidas y ordenó el cierre de mercados de aves vivas en zonas urbanas en Shanghai, Jiangsu y Zhejiang¹³. Se desconoce en qué medida ha podido afectar al número de casos notificados, pero se ha observado su disminución en estas provincias desde entonces⁵.

Comparación de las características del virus de la gripe A(H5N1) y el virus de la gripe A(H7N9)

Al comparar estos dos virus, se observan diferencias en la epidemiología tanto en humanos como en animales.

La infección en humanos por el virus de la gripe A(H5N1) ha causado desde que se detectó por primera vez en 1997 hasta el 26.04.2013, 628 casos confirmados en quince países¹⁴, y solo 20 de ellos desde los primeros casos hasta el año 2003 incluido, mientras que el virus de la H7N9 ha causado 131 casos en un mes. Los casos de H5N1 se distribuyen por igual en hombres y en mujeres, y son más frecuente

en niños y adultos jóvenes. Tiene alrededor de un 60% de letalidad, y la transmisión se asocia con exposición a aves enfermas o muertas y muy limitada persona a persona.

Mientras, los casos de infección por A(H7N9) se han detectado con más frecuencia en hombres de edad avanzada, la letalidad es del 20%, y la transmisión se desconoce pero el factor de riesgo, del que se sospecha en la actualidad, es el contacto directo o indirecto con aves de corral de mercados de aves vivas. La transmisión de animal a humanos parece ser más fácil para este nuevo virus que para el A(H5N1) y en ninguno se ha observado transmisión mantenida de persona a persona. La infección en animales del H5N1 se ha detectado en aves salvajes y en aves de corral en un número limitado de países, y ocasionalmente en Europa. Es altamente patógena y persiste después de dos décadas de su primera detección en 1996. Sin embargo, la infección en animales en H7N9 se ha detectado en mercados de aves vivas aunque se desconoce el reservorio, no se ha encontrado en aves salvajes por el momento, es de baja patogenicidad en aves.

Tabla 2. Comparación de las características epidemiológicas humanas y animales entre el virus de la gripe A(H5N1) y el virus de la gripe A(H7N9).

Características epidemiológicas	A(H5N1)	A(H7N9)
Epidemiología en humanos	Número similar de casos en hombres y muertas. Mayoría de casos en niños y adultos jóvenes	Rango de edad más avanzado que A(H5N1) y los hombres dos veces más frecuentes que mujeres
Tasa de letalidad	Muy alta-alrededor del 60%	Alta-alrededor del 20%
Espectro de enfermedad	Inicio con cuadro gripal y evolución a enfermedad respiratoria grave con posibilidad de evolución a fallo multiorgánico- casos leves poco frecuente	Inicio como cuadro gripal. Produce enfermedad respiratoria grave y puede evolucionar a fallo multiorgánico-algunos casos leves.
Reservorio de la infección	Aves salvajes.	Desconocida por ahora
Distribución en animales domésticos	Arraigada en aves de corral en un número limitado de países	Sólo se ha detectado en aves domésticas en algunos mercados de aves vivas en el Este de China
Patogenicidad en aves domésticas	Alta patogenicidad-detectado por mortalidad masiva	Baja o nula patogenicidad-no mortalidad masiva. Casos humanos pueden significar la primera señal de infección en aves de corral
Durabilidad de la infección en animales	Persistente, diseminada y extendida a lo largo de dos décadas	Desconocida

Fuente: Actualización de la evaluación del riesgo sobre virus de la gripe A(H7N9), 08.04.2013. OMS^{2,13}

Evaluación del riesgo para España

Este nuevo virus de la gripe aviar A(H7N9) no había sido aislado previamente en humanos y tiene la característica de ser el primer virus de baja patogenicidad que produce infecciones graves en humanos.

Por el momento se han notificado 131 casos confirmados, incluidos 32 fallecidos, en un periodo de algo más de un mes, lo que sugiere que ha podido estar circulando en

aves y no se ha detectado hasta que se han identificado infecciones en humanos. Esto hace más difícil estimar cómo de extensa es la presencia de este virus en las aves.

Existen muchos interrogantes sobre este nuevo virus. Se desconoce la fuente de infección, el patrón de transmisión y el reservorio. Lo que sí está claro es que no se ha evidenciado transmisión persona a persona efectiva hasta la fecha.

Existen dudas sobre la existencia de casos con clínica más leve que no hayan sido detectados. En este sentido, la temporada de gripe en China parece que ha sido similar a las pasadas temporadas y no se ha observado un aumento de los casos de infecciones respiratorias similares a la gripe.

Tampoco se conoce la extensión del virus en aves, cuánto tiempo ha estado circulando en China, ni como ha realizado el salto de especie.

En este momento, el escenario que se considera más probable en China y en el resto del mundo es que la enfermedad permanezca siendo una zoonosis, causando brotes zoonóticos con casos esporádicos en humanos que tengan un contacto estrecho con el animal infectado.

De acuerdo a la evaluación del riesgo realizada por la OMS y el ECDC, el riesgo de extensión internacional es bajo. En Europa no se ha producido ningún caso y **en este momento, el riesgo de aparición de casos en nuestro país se considera bajo o muy bajo.** Aunque no se puede descartar que llegue algún viajero infectado procedente de la zona afectada. Esta situación no modificaría la evaluación del riesgo.

Medidas desarrolladas desde el MSSI

Dado que el único riesgo en la actualidad viene de viajeros procedentes de la zona afectada la OMS recomienda que los países refuercen la vigilancia de las enfermedades respiratorias agudas de causa desconocida con antecedente de viaje. En esta línea los países tienen que estar preparados para responder ante un posible caso importado.

Así, desde Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, se han llevado a cabo las siguientes medidas:

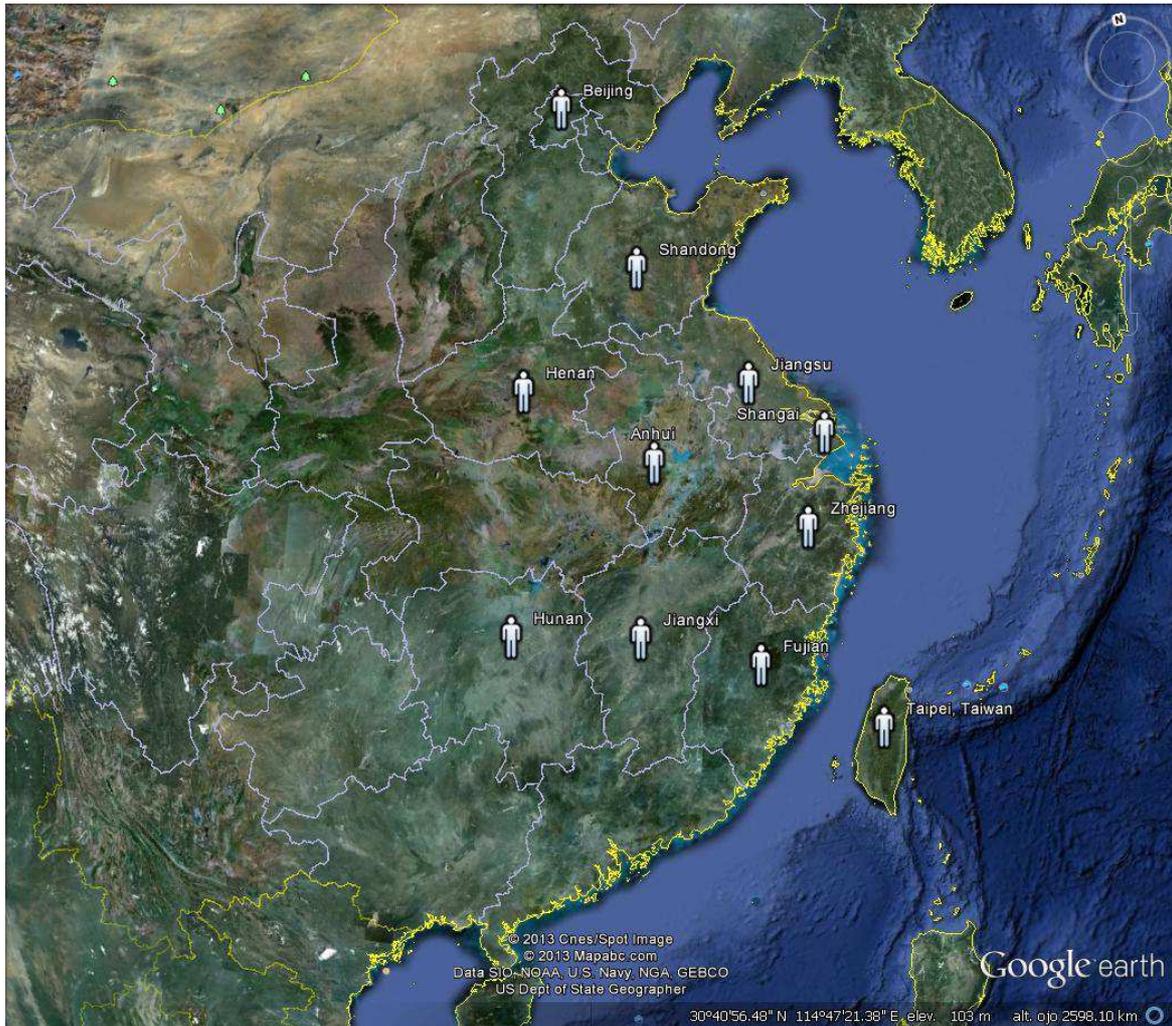
- Se está haciendo un seguimiento especial de la situación. Desde la Dirección General de Salud Pública Calidad e Innovación y el Centro de Coordinación de Alertas de Emergencias Sanitarias se está en contacto permanente con la UE (Red de Alerta Europea-EWRS) y con la OMS (Como Centro Nacional de Enlace para el Reglamento Sanitario Internacional). A su vez, se informa de cualquier actualización a los responsables de Salud Pública de las CCAA.
- En este momento, se considera muy importante la detección precoz, diagnóstico y notificación oportuna de posibles casos importados en España. Para ello, se ha elaborado de forma conjunta con las CCAA (en la Ponencia de Alertas y Planes de Preparación y Respuesta y aprobado por la Comisión de Salud Pública) un *“Procedimiento de actuación frente a casos humanos de infección por el nuevo virus de la gripe aviar A(H7N9)”*. Este procedimiento incluye una definición de caso, el procedimiento de diagnóstico y notificación de casos y la definición y recomendaciones ante los contactos, y sobre el control de la infección en los centros sanitarios.

- Se ha elaborado y difundido en la Web del Ministerio recomendaciones a los viajeros con destino a las provincias afectadas de China. <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/salud/hom e.htm>
- Se está en contacto permanente con el Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente para valorar la información procedente de las investigaciones medioambientales y en animales que se están realizando en China.
- Se ha realizado una consulta a la AEMPS sobre la situación de los antivirales adquiridos con motivo de la pandemia de 2009 y se está haciendo un seguimiento con las CCAA sobre los antivirales disponibles.
- Se ha iniciado la revisión y actualización del “Plan de preparación y respuesta ante una pandemia de gripe” y de sus anexos.

Conclusiones y recomendaciones

- Se han notificado 131 casos de gripe aviar causada por un nuevo virus de la gripe A(H7N9), incluidos 32 fallecidos. La infección ha causado clínica grave en la mayoría de los casos. La letalidad es de alrededor del 20%.
- No se ha documentado la transmisión persona a persona efectiva. Se desconoce la fuente de infección y el patrón de transmisión. Las últimas investigaciones sugieren que los mercados de aves vivas en la zona afectada juegan un papel importante en la transmisión.
- En este momento, según la OMS el riesgo de extensión internacional es bajo y no se ha detectado transmisión fuera de la zona este de China.
- Como sucede con la gripe aviar A(H5N1), se recuerda a los profesionales clínicos y de laboratorio que se considere la posibilidad de infección por virus de la gripe aviar en aquellos enfermos con cuadro respiratorio agudo grave e historia de viaje a las zonas afectadas en los diez días anteriores al inicio de síntomas.
- El laboratorio de referencia de gripe del Centro Nacional de Microbiología tiene la capacidad para la detección e identificación de este nuevo virus, por lo que si se detectara algún caso que cumpliera los criterios epidemiológicos para su estudio se deberían enviar muestras a dicho laboratorio.
- Estos casos se notificarán con urgencia al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias de la DGSPCI.
- Ante la detección de algún caso que pudiera ser sospechoso de infección por este nuevo virus, debe seguirse las actuaciones consensuadas en el “Procedimiento de actuación frente a casos humanos de infección por el nuevo virus de la gripe aviar A(H7N9)”, de fecha 10.04.2013.
- La OMS no recomienda ninguna medida especial relacionada con los viajeros con destino China ni ninguna restricción en relación al comercio y viajes internacionales.

Figura 3. Localización de las provincias chinas en las que se han notificado los casos humanos de infección por el nuevo virus de la gripe aviar A(H7N9): Shanghai; Anhui; Jiangsu; Zhejiang; Beijing; Shandong; Henan; Hunan; Jiangxi; Fujian; Taipei (Taiwan). 08.05.2013



Bibliografía

1. World Health Organization. WHO disease outbreaks news. <http://www.who.int/csr/don/en/> . 8-5-2013.
Ref Type: Electronic Citation
2. European Centre for Disease Prevention and Control. 2nd Update of risk assessment. human infection with a novel type A influenza virus, A(H7N9) - China. 8-5-2013. Stockholm.
Ref Type: Report
3. Li, Q. *et al.* Preliminary Report: Epidemiology of the Avian Influenza A (H7N9) Outbreak in China. *N. Engl. J. Med.* (2013).
4. World Health Organization Western Pacific Region. Transcript of media briefing by Dr Michael O'Leary, WHO Representative in China. Situation update on H7N9 in China. 19-4-2013.
Ref Type: Report
5. World Health Organization Western Pacific Region. Transcript of press conference in Beijing- The China -Who Join mission on H7N9 assessment 2013. 24-4-2013.
Ref Type: Report
6. Gao, R. *et al.* Human Infection with a Novel Avian-Origin Influenza A (H7N9) Virus. *N. Engl. J. Med.* (2013).
7. Uyeki, T. M. & Cox, N. J. Global Concerns Regarding Novel Influenza A (H7N9) Virus Infections. *N. Engl. J. Med.* (2013).
8. World Health Organization. Public Health relevant virological features of influenza A (H7N9) causing human infection in China. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/186677/050413-H7N9-influenza-viruses-Virologic-features_update.pdf . 10-4-2013.
Ref Type: Electronic Citation
9. European Centre for Disease Prevention and Control. CNRL in silico exercise to determine the capabilities of network laboratories to detect triple reassortant swine origin influenza A(H3N2) viruses. 2013.
Ref Type: Report
10. Centre for Disease Control and Prevention Emergence of Avian Influenza A(H7N9) Virus Causing Severe Human Illness — China, February–April 2013. *Morbidity Mortality Weekly Report* **62**, 366-371 (2013).
11. Ministry of Agriculture of People's Republic of China. No H7N9 virus found in poultry farm samples 2013.

http://english.agri.gov.cn/news/dqnf/201304/t20130427_19537.htm . 10-4-2013.
Ref Type: Electronic Citation

12. Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE). Una misión de expertos de la OIE concluye que los mercados de aves vivas tienen una función clave en las infecciones avícolas y humanas con la influenza A(H7N9). <http://www.oie.int/es/para-los-periodistas/comunicados-de-prensa/detalle/article/oie-expert-mission-finds-live-bird-markets-play-a-key-role-in-poultry-and-human-infections-with-infl/> . 30-4-2013.
Ref Type: Electronic Citation
13. World Health Organization Western Pacific Region. Transcript of press conference in Shanghai - 22 April 2013. 22-4-2013.
Ref Type: Report
14. World Health Organization. Influenza at the Human-Animal Interface, monthly risk assessment summary. 26-4-2013.
Ref Type: Report