



Universidad Zaragoza

Trabajo de Fin de Grado

INFLUENZAVIRUS A (H5N1): UNA NUEVA AMENAZA

Autora:

Berta Cano Andrés

Director:

Prof. Rafael Benito Ruesca

Facultad de Medicina de Zaragoza 2023-2024

ÍNDICE:

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	4
2.1 Generalidades e historia.....	4
2.1.1. Grandes pandemias y epidemias.....	4
2.2 Estructura, clasificación y genoma.....	6
2.3 Replicación vírica	7
2.4 Determinantes de patogenicidad.....	7
2.5 Mecanismos inmunes ante el Influenzavirus A	9
2.6 Epidemiología.....	10
2.7 Clínica.....	13
2.8 Diagnóstico.....	13
2.9 Tratamiento.....	14
2.10 Prevención.....	15
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	17
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
4.1 Búsqueda inicial.....	18
4.2 Búsqueda sistemática.....	18
4.2 Búsqueda manual.....	20
5. RESULTADOS.....	21
6. DISCUSIÓN.....	30
7. CONCLUSIONES.....	32
8. BIBLIOGRAFÍA.....	33

1. RESUMEN

Objetivo: Realizar un estudio de las características clínicas de la infección humana por *Influenzavirus A (H5N1)*, para así ofrecer un mejor entendimiento de su comportamiento y del riesgo que este tipo de virus representa.

Introducción: El salto de cepas de Influenzavirus A de especies animales a humanos es un riesgo constante de pandemias. El Influenzavirus A (*H5N1*) ha llamado la atención de la OMS por el creciente número de casos en humanos desde 2003, y por la alta mortalidad que asocia.

Material y métodos: Se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática en 3 bases de datos: Pubmed, Science Direct y Web of Science. Con una base de datos inicial de 515 documentos, y una segunda búsqueda sistemática asociada se llegó a una selección de 20 Estudios de casos de Influenzavirus A (*H5N1*).

Resultados: La infección por Influenzavirus A (*H5N1*) puede presentarse en humanos de forma atípica, haciendo del diagnóstico un mayor reto. La transmisión entre humanos aún no ha sido descrita y en todos los casos expuestos se puede trazar un antecedente de contacto directo o indirecto con aves de corral, sanas o enfermas.

Conclusión: No existe un riesgo inminente de pandemia en la actualidad, pero resulta imperativo establecer sistemas de vigilancia de las poblaciones avícolas y desarrollar un alto índice de sospecha ante síntomas compatibles con antecedente de contacto con aves para lograr frenar esta amenaza.

Palabras clave: *Influenzavirus A, H5N1, SDRA, epidemia, pandemia, mortalidad, humanos, hemaglutinina, neuraminidasa.*

ABSTRACT

Aim: Make a study of the clinical characteristics of the Influenzavirus A (H5N1) human infection, so that we can better understand its behaviour and the risk that this strain represents.

Introduction: The leap of Influenzavirus A strains from animal species to humans is a constant risk of pandemics. The Influenzavirus A (*H5N1*) has called the WHO's attention because of the growing number of cases in humans since 2003 and its associated high mortality rates.

Material and methods: A systematic research has taken place in 3 different data bases: Pubmed, Science Direct and Web of Science. With an initial data base of 515 documents, and a complementary second systematic research, we reached a pool of 20 Influenzavirus A (H5N1) Case studies.

Results: The infection caused by Influenzavirus A (H5N1) can have an atypical presentation in humans, making the diagnosis more challenging. Transmission among humans has yet to be reported and in all cases exposed, an antecedent of direct or indirect contact with poultry (healthy or sick) can be traced.

Conclusion: An imminent risk of pandemic does not exist at the moment, but it is a necessity to implement active surveillance of avian populations and to develop a high suspicion index in the presence of compatible symptoms with a history of contact with poultry to be able to stop this threat.

Key words: *Influenzavirus A, H5N1, SARS, epidemic, pandemic, mortality, humans, hemagglutinin, neuraminidase.*

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Generalidades e historia

Los *Influenzavirus* son un conjunto de virus ARN pertenecientes a la familia *Orthomyxoviridae*. Algunos subtipos de *Influenzavirus* pueden infectar al humano mientras otros son más específicos de otras especies, como aves y mamíferos.

En humanos son causantes de la una infección respiratoria transmitible que generalmente afecta tanto a vías altas como bajas de forma leve-moderada, pero que debido a su alta variabilidad genética y virulencia pueden causar cuadros de alta gravedad ¹.

Han sido responsables de millones de muertes en todo mundo, causando epidemias anuales e importantes pandemias a lo largo de la historia. A pesar de la elaboración anual de vacunas en contra de las cepas de *Influenzavirus A* y *B* más comunes, la gripe siendo un importante reto en el campo de la medicina.

La infección por el *Influenzavirus* supone un alto gasto sanitario, tanto en la parte preventiva con la elaboración de vacunas y campañas de vacunación, como en la diagnóstica y terapéutica. Solo durante la epidemia anual se estima que el gasto que supone la gripe es de más de 1000 millones de euros en España ².

La dificultad para enfrentarnos a este virus radica en la alta virulencia del *Influenzavirus A*, en el que nos vamos a centrar en esta revisión, que se debe a su alta frecuencia de recombinación genética y su alta capacidad de mutación.

2.1.1. Grandes pandemias y epidemias

La mayor parte de las grandes pandemias se deben a distintas variantes del *Influenzavirus A*, y también son estas un importante determinante en las epidemias anuales, junto con el *Influenzavirus B*.

Las grandes pandemias documentadas producidas por *Influenzavirus A*:

- *Influenzavirus A*(H1N1) - Gripe Española 1918
- *Influenzavirus A*(H2N2) - Gripe Asiática 1957
- *Influenzavirus A*(H3N2) - Gripe de Hong Kong 1968
- *Influenzavirus A*(H1N1)pdm09 - Pandemia 2009

Estas pandemias tienen en común la rapidez con la que se extendieron por todo el mundo, pero la de 1918 destaca sobre las demás por su alta mortalidad; entre 50 y 100 millones de muertes en todo el mundo ³. Esto fue debido en gran medida a las condiciones socio-sanitarias de la época. Se estima que la más reciente, 2009, causó a nivel global unas 201.000 muertes por causa respiratoria en los primeros 12 meses, la mayoría en menores de 65 años ⁴.

La pandemia de 1918 se originó a partir del salto de una cepa aviar a la especie humana. Las dos siguientes; 1957 y 1968 surgieron como variantes de la H1N1 a partir de la recombinación de esta con la hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA) de otras cepas aviares ⁵.

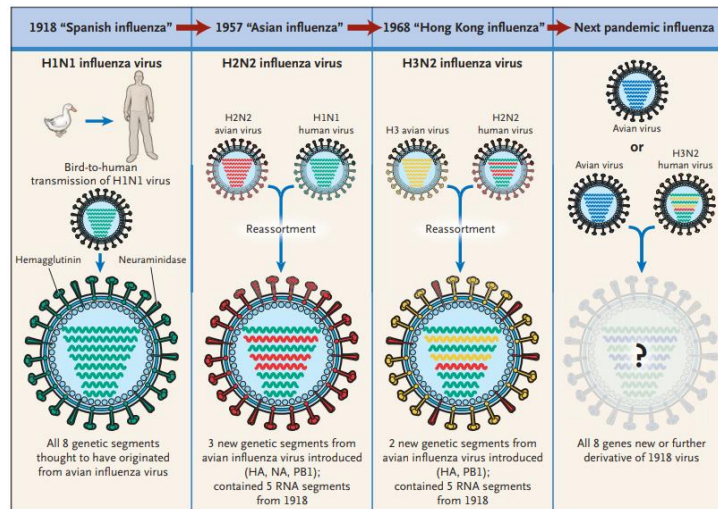


Figura 1: Mecanismos de origen de las pandemias causadas por *Influenzavirus A* ⁶

El Influenza virus tiene una tendencia natural al cambio, evolucionando constantemente mediante "Shift" y "Drift" antigénico de sus glucoproteínas de membrana. Concretamente es la cabeza de la hemaglutinina la parte más variable del virus ⁷.

- **"Drift" antigénico:** cambios graduales producidos en el epítipo o determinante antigénico por mutaciones puntuales del genoma del virus. Da lugar a epidemias anuales.
- **"Shift" antigénico:** intercambio completo de material genético de glucoproteínas hemaglutinina y/o neuraminidasa. Este proceso solo ocurre en el *Influenzavirus A*, debido a su alto número de reservorios animales, en los cuales habitan variantes distintas del virus que intervienen en este "shift" antigénico ⁷. Estos cambios dan lugar a pandemias.

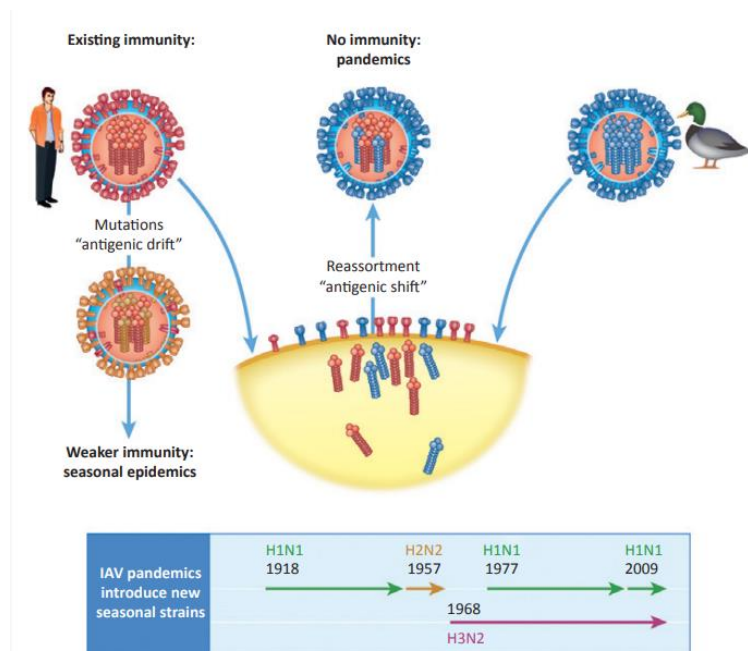


Figura 2: "Drift" y "shift" antigénico y su papel en epidemias anuales y pandemias ⁸

2.2. Estructura, clasificación y genoma

Las partículas del *Influenzavirus* tienen normalmente morfología esférica, con un tamaño de 80 a 120 nm, aunque los viriones tienden a ser pleomórficos. La nucleocápside tiene forma helicoidal, con ARN segmentado. Consta de 8 segmentos de ARN monocatenario en los subtipos A y B y de 7 en el C.

Existen dos proteínas estructurales internas, las proteínas del nucleocápside (NP) y la matriz (M1, M2), estas le confieren capacidad antigénica y son las que usamos para clasificar los 3 subtipos A, B y C.

El B y el C afectan mayoritariamente al ser humano y el A, además, a otros mamíferos y aves. Los dos subtipos que más comúnmente causan epidemias en el ser humano son el A y el B, siendo aquellas producidas por el A de carácter más grave debido a su alta variabilidad antigénica. El *Influenzavirus C* posee más estabilidad antigénica y afecta a individuos inmunodeprimidos.

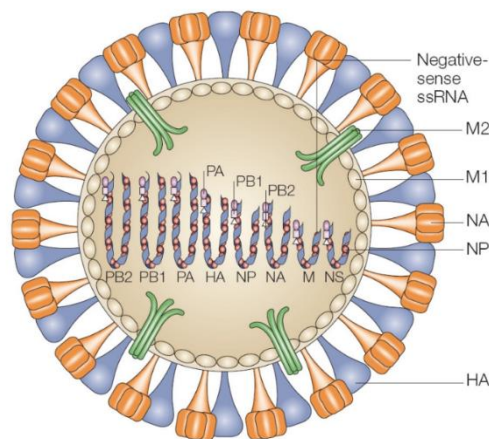


Figura 3. Estructura del Influenzavirus ⁹

El nucleocápside está cubierto por una envoltura formada por una bicapa lipídica con glucoproteínas ancladas que se proyectan al exterior a través de esta.

Estas glucoproteínas en su pared lipídica son la hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), que le confieren la capacidad de infectar (el subtipo C carece de gen de la neuraminidasa). Según estas dos proteínas se diferencian y clasifican las variantes del *Influenzavirus A*. El *Influenzavirus B* se subclasifica según linajes, como *Victoria* y *Yamagata* ⁸.

Existen 18 tipos de Hemaglutinina (H1-18) y 11 tipos de neuraminidasas (N1-11) conocidos en *Influenzavirus A*. De esta manera quedan identificadas las diferentes variantes como H1N1 o H3N2, que son las dos que más comúnmente causan infección y las que se incluyen en las vacunas anuales, junto con alguna cepa del subtipo B.

- La hemaglutinina (H) permite la unión del virus a la célula susceptible de ser infectada. Es la responsable de la alta variabilidad antigénica y evolución de nuevas cepas. Su nombre deriva de su capacidad para aglutinar eritrocitos.
- La neuraminidasa (N) hace posible la liberación de virus tras la replicación en el interior de la célula infectada.

2.3. Replicación vírica

Los segmentos de ARN del virus están cubiertos por nucleoproteínas, formando los complejos ribonucleoproteicos. Es en esta formación de complejos en los que la ARN polimerasa lleva a cabo la transcripción de genes y la replicación del genoma del virus.

Al producirse la infección de una célula huésped los complejos son transportados al núcleo de esta. Es allí donde ocurre la transcripción del material genético por parte de la ARN polimerasa. El resultado de la transcripción es ARNm provisto de una estructura llamada caperuza (cap). Se trata de un nucleótido que se encuentra en las células eucariotas y pasa a formar parte del virus tras un proceso denominado “capping”. Los *Influenzavirus* carecen de éstos nucleótidos por lo que es necesario que lo obtengan del ARN de la célula huésped.

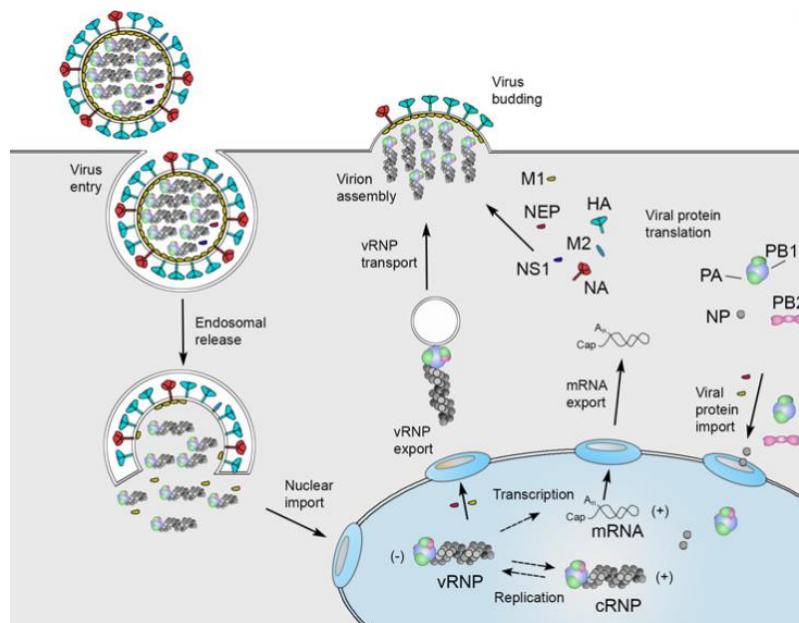


Figura 4: Transcripción y replicación del *Influenzavirus* ¹⁰

Una vez ha tenido lugar la transcripción los complejos ribonucleoproteicos se dirigen a la membrana celular para conformar los viriones y ser exocitados en forma de partículas virales.

2.4 Determinantes de patogenicidad

Para causar infección el virus debe ser capaz de entrar en la célula huésped evadiendo al sistema inmune, replicarse y diseminarse a otras células del organismo.

Es importante diferenciar entre patogenicidad y virulencia. El primer término hace referencia a la capacidad del virus para infectar a un huésped y causar enfermedad, el segundo, a la capacidad del virus de causar daño a ese huésped infectado.

Los determinantes de patogenicidad del *Influenzavirus A* vienen dados por su alta variabilidad genética ya comentada y por su interacción con el material genético de la célula huésped. Así mismo, va a estar fuertemente condicionada por la capacidad del virus de

escapar los sistemas de defensa de este, por lo que el apartado 2.4 y 2.5 están profundamente interconectados.

La variación interindividual juega un importante papel en la patogenia del virus. Hay determinados genes que se han observado en huéspedes con enfermedad por *Influenzavirus A* grave, que han demostrado jugar un papel en el desarrollo de la infección y les hacen más vulnerables a padecer una versión más grave de esta ⁴.

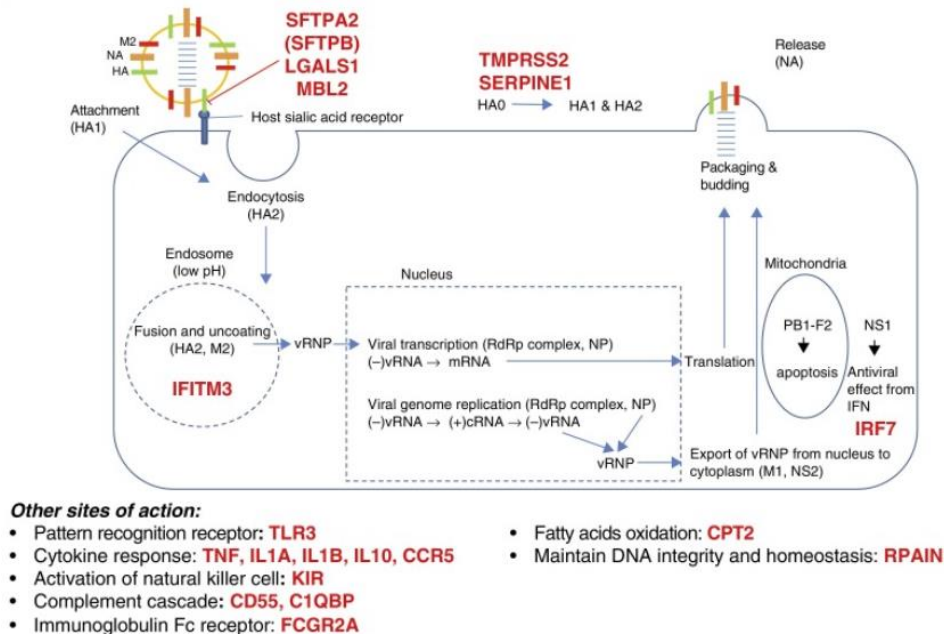


Figura 5: Genes implicados en el desarrollo de enfermedad grave ante la infección por *Influenzavirus A* ⁴

De esta manera diferenciamos entre determinantes dependientes del virus como son la carga viral, la cepa concreta y las mutaciones que asocia, y determinantes dependientes del huésped, que lo hacen más vulnerable. Además de la presencia de estos genes determinados, entre otros factores de riesgo dependientes del huésped están la edad (extremos de la vida), la obesidad, el embarazo, el estado inmune y las comorbilidades (Tabla 1).

En el caso de *Influenzavirus A*, varias especies animales como aves, cerdos, caballos y murciélagos le sirven de reservorio. Cuando hay un intercambio de material genético en estas especies, se producen cambios antigénicos profundos. Esto da lugar a nuevas cepas ante las que la población no está inmunizada. Estos cambios son los denominados “shift” o reasortamiento ya vistos anteriormente (dan lugar a pandemias).

Estos cambios afectan principalmente a las proteínas de membranas: hemaglutinina y neuraminidasa. Estas dos glucoproteínas son los más importantes determinantes de patogenicidad del virus dado su papel en la entrada y salida del virus en la célula huésped. La HA tiene además una importante función desencadenante de la respuesta inmune del huésped, dando lugar a la formación de anticuerpos contra esa cepa del virus ¹¹.

La hemaglutinina es capaz de acoplarse a los receptores unidos a SA α 2,6-Gal y SA α 2,3-Gal, que se encuentran en el aparato respiratorio. El *Influenzavirus A* parece tener más afinidad por SA α 2,3-Gal, que se encuentra principalmente a nivel alveolar. Los *Influenzavirus humanos* (responsables de las epidemias anuales) tienen más afinidad por SA α 2,6-Gal, que se encuentra mayoritariamente a nivel traqueal ^{12,13}.

Entre los mecanismos de patogenia reconocidos del *Influenzavirus* están:

- 1- Apoptosis de la célula huésped.
Tras la replicación del virus en el interior de la célula huésped se producen cambios mediados por la vía Fas/FasL que desencadenan la apoptosis.
- 2- Producción de estrés oxidativo.
La infección por el virus rompe el equilibrio entre factores oxidativos y antioxidantes en la célula, esto provoca un estrés oxidativo que favorece la replicación vírica y aumenta la respuesta inflamatoria del huésped ¹⁴.
- 3- Desencadenar una tormenta de citoquinas.
La citoquinas son una parte esencial de la defensa del organismo, sin embargo, en ocasiones se produce una hiperactivación inmunológica con una producción exagerada de estas. Este mecanismo ocurre con mayor frecuencia en infecciones graves, en contexto de pandemia o infección por cepas aviares. La exagerada respuesta inflamatoria provoca un extenso y grave daño pulmonar e incluso fallo multiorgánico ¹³.

La evasión inmune es un proceso multifactorial y complejo de patogenicidad del virus que vamos a ver en más profundidad.

2.5. Mecanismos inmunes ante Influenzavirus A

El reto de la respuesta inmune del huésped ante el *Influenzavirus* es encontrar el equilibrio entre destruir al patógeno y no provocar daño a los tejidos propios. La infección pone en marcha tanto la respuesta inmune innata como la adquirida.

La respuesta innata, inespecífica o celular es la primera en activarse. Conformada por las barreras físicas (piel y mucosas), células fagocíticas, interferones y citoquinas, se inicia con el reconocimiento de los PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos) por los receptores Toll-like (TLRs 3, 7 y 8) que ponen en marcha la activación de INFs y la formación de citoquinas proinflamatorias. Esta respuesta se caracteriza por un infiltrado de neutrófilos, macrófagos y células *natural killer* ¹⁵.

En la respuesta adaptativa o humoral participan las células presentadoras de antígeno y los linfocitos B y T. Se procesa el antígeno y se desarrolla una respuesta específica contra él por medio de la producción de anticuerpos dirigidos. Se caracteriza por tener memoria, permitiendo un reconocimiento del antígeno si hay un nuevo contacto futuro. Los anticuerpos se unen al antígeno e inducen citotoxicidad o activación del complemento ¹⁶. En esta respuesta inmune la inmunidad celular también tiene un papel significativo.

Hay múltiples mecanismos que involucran a diferentes proteínas víricas y que condicionan de alguna manera en el reconocimiento y/o la evasión inmune. Por ejemplo, la proteína de superficie neuraminidasa y su afinidad por los receptores de ácido siálico (SA). El papel más importante de esta glicoproteína en la infección es facilitar la liberación de viriones, pero también colabora en la unión de los virus a la célula huésped por su afinidad por el SA. Algunas de las células epiteliales del tracto respiratorio presentan glicoproteínas de mucina en su membrana. Estas glicoproteínas, MUC1, MUC5AC y MUC5B son ricas en ácido siálico, por lo que la NA tiene gran afinidad por ellas ¹⁶. Su unión a estas células epiteliales del tracto respiratorio superior es uno de los mecanismos inmunes innatos, evitando la unión de los virus a las células huésped objetivo. Sin embargo, en otras circunstancias la NA puede degradar el SA haciendo a este mecanismo obsoleto en la defensa del huésped.

El *Influenzavirus A* tiene también proteínas multifuncionales que pueden modular la respuesta inmune y la virulencia del virus; vamos a hablar de PA-X y NS1. NS1(non-structural 1 protein) es capaz de disminuir la respuesta inmune innata suprimiendo la producción de interferones tipo 1 (IFN α e IFN β). Se ha observado además, que en infecciones producidas por H5N1, la proteína NS1 es capaz de mediar la apoptosis de células epiteliales del tracto respiratorio ¹⁷. Por otro lado, la PA-X inhibe la síntesis de proteínas en la célula huésped, por medio de la degradación selectiva de su ARN mensajero, y se ha descrito que su inhibición disminuye la virulencia del virus ¹⁸. Estas proteínas proporcionan la virulencia al virus afectando a la inmunidad innata.

La inmunidad adquirida también puede perder su capacidad de defensa del huésped cuando se producen mutaciones e intercambios genéticos del virus. Como hemos comentado, la proteína de superficie hemaglutinina es uno de los factores más determinantes de la patogenicidad del virus, y las mutaciones a este nivel (lugar donde mayoritariamente se unen los anticuerpos) hacen posible que el virus pueda escapar la respuesta inmune. Una vez más, esto se traduce en epidemias anuales.

La infección simultánea de dos cepas en el mismo individuo favorece el reordenamiento e intercambio de material genético entre estas, dando lugar a cepas contra las que no existe una respuesta inmune adaptativa previa. El salto ocasional que se produce de cepas específicas de otras especies (aviares, porcinos, etc.) a humanos, es otra circunstancia en la que el sistema inmune tiene mayor dificultad para defender al organismo, no existe un contacto previo y esto les da a estas cepas una mayor virulencia. El H5N1 representa un reto para los Sistemas de salud por esta razón. Tanto el reordenamiento como el salto entre distintas especies son circunstancias que facilitan el desarrollo de una pandemia, debido a la falta de inmunización previa en la población general.

2.6. Epidemiología

El *Influenzavirus A* causa epidemias anuales en los meses de invierno, de diciembre a marzo, y pandemias ocasionales cuando se produce un cambio antigénico profundo o “shift” antigénico en el virus.

Las pandemias suponen una circunstancia dramática con alta mortalidad y rápida propagación, sin embargo, son las epidemias anuales las que condicionan el alto gasto sanitario e influyen de manera casi constante a salud poblacional. Estas epidemias vienen causadas normalmente por cepas del *Influenzavirus A* (H1N1) y (H3N2), y algunos *Influenzavirus B*, por ello vienen incluidos siempre en las vacunas anuales.

Las medidas higiénico-sanitarias que se implementaron durante la pandemia por SARS-CoV-2 disminuyeron la exposición de la población general a patógenos ambientales. Esto supuso una menor preparación del sistema inmune a la hora de hacer frente a infecciones, creando una preocupación por la gravedad que podría representar este empobrecimiento de la inmunidad comunitaria en las epidemias venideras.

Durante la época del 2022/2023 en los países pertenecientes a la OMS en Europa, la cepa predominante al principio fue *Influenzavirus A* (H3N2), y más adelante ganó terreno *Influenzavirus A* (H1N1) junto a *Influenzavirus B*, con variaciones entre distintos países ¹⁹.

Según la gráfica que viene dada a continuación en la temporada de 2022/2023 se ha visto un aumento del porcentaje de positividad respecto a la temporada anterior para el virus de la gripe en Atención Primaria en países europeos.

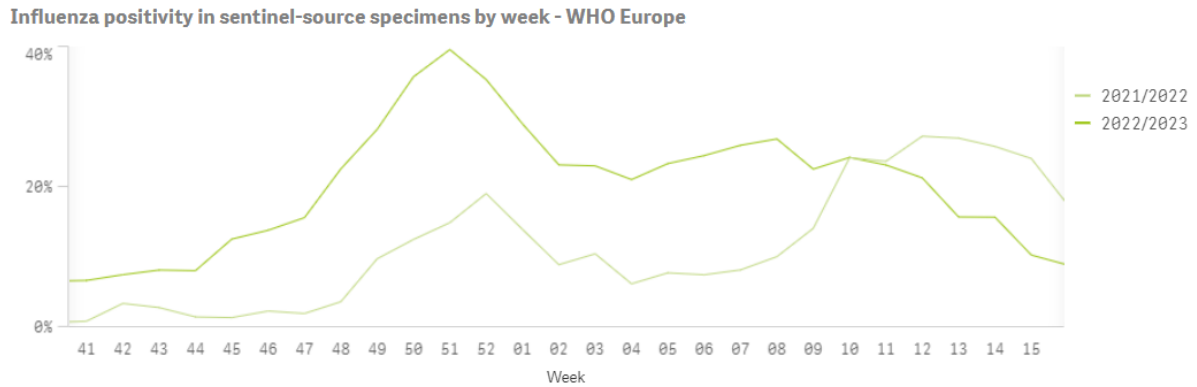


Figura 6: Positividad de Influenzavirus en muestras centinela de atención primaria en Europa. Comparación 2021/2022 y 2022/2023 ²⁰

Según los datos del Si VIRA (Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda) a Octubre de 2023, el porcentaje de infecciones respiratorias agudas en Atención Primaria (IRAs) debido al influenzavirus se situaba en torno al 0.9%, y de Infección respiratoria aguda grave (IRAG) en hospitalizados representaba el 4%.

La tasa de gripe en Atención Primaria en estas fechas se estimó en 5,6 casos por cada 100.000 pacientes. El 84,3% de estos debidos a *Influenzavirus A*, en una proporción de 62,8% de A (H3N2) y 37,2% de A (H1N1) ²¹. Globalmente, la tasa de IRAs en Atención Primaria es mayor en mujeres y niños (de 0 a 4 años).

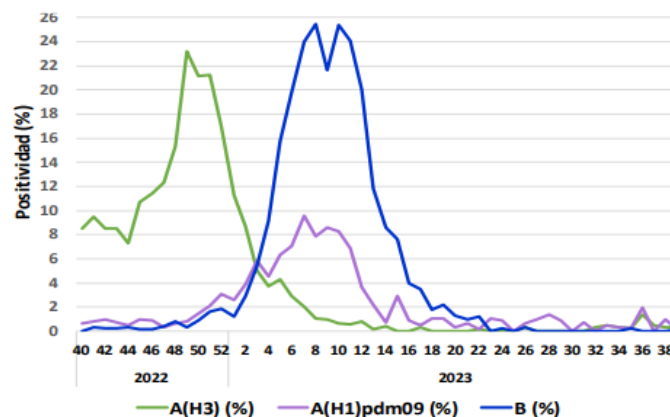


Figura 7: Porcentaje de positividad Influenzavirus en la temporada 2022/2023 en España ²¹

En hospitales la tasa de ingreso por gripe llegó a alcanzar 4,2 casos por cada 100.000 habitantes en el periodo de mayor prevalencia, siendo el grupo de edad mayor de 70 años el más afectado ²¹. En 2022 se estima que hubo unas 1000 muertes debidas a la gripe ²².

Nos interesa saber especialmente para este estudio cual ha sido la situación epidemiológica de la cepa aviar *Influenzavirus A* (H5N1) en los últimos años. Se identificó por primera vez en Hong Kong en 1996 clasificándose como IAAP (Influenza aviar altamente patógena). La mayor epidemia animal por esta cepa observada fue en la temporada de 2021/22 con detecciones en 37 países. Hasta la fecha se han detectado 878 casos en humanos y 458 fallecimientos, suponiendo una tasa de letalidad del 52,2% ²¹. Los países que más casos han informado son Egipto e Indonesia. Egipto presentó 479 casos entre 2006 y 2017 e Indonesia

368 casos entre 2005 y 2017, disminuyéndose la prevalencia a casos esporádicos en los años siguientes ²³.

En la figura a continuación se muestra una comparación de la afectación de mamíferos en el mundo por H5N1 durante las olas epidémicas entre 2003 y 2019, y la zoonosis actual (2020-2023).

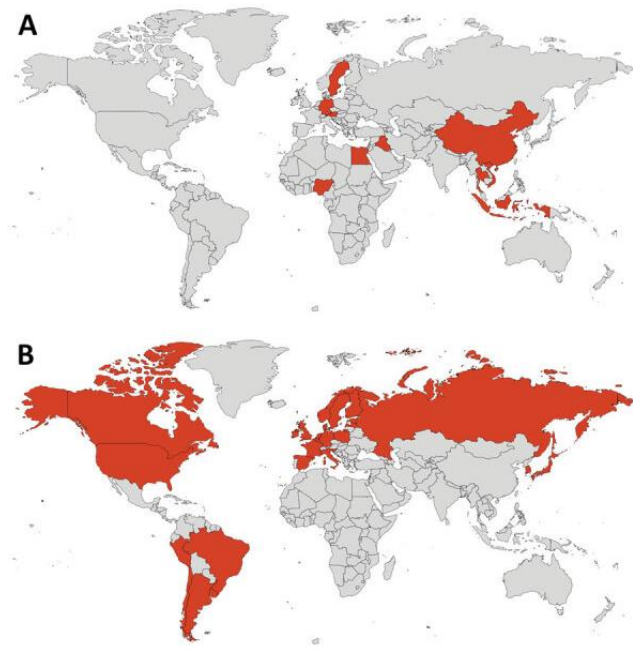


Figura 8: A: 2003-2019 y B: 2020-2023 ²⁴

No solo se ha producido una extensión a nivel geográfico sino que también ha habido una ampliación de especies a las que afecta el virus. En esta nueva pandemia, se han detectado casos en especies que antes no habían sido afectadas por el virus, y en esas que si se veían afectadas anteriormente, ha aumentado el número de casos.

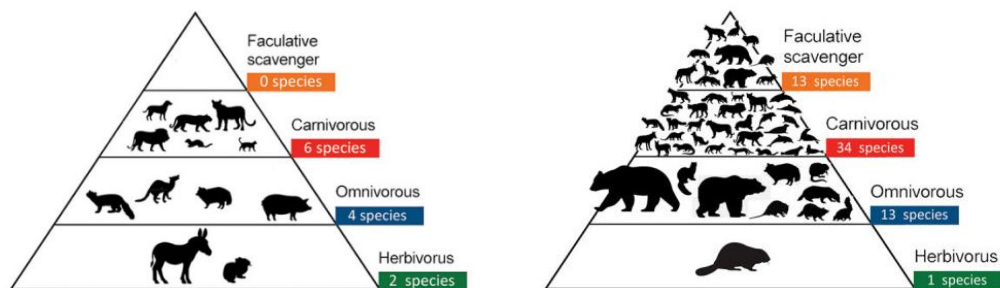


Figura 9: Imagen izquierda: especies afectadas por H5N1 entre 2003 y 2019. Imagen derecha: especies afectadas por H5N1 entre 2020 y 2023 ²⁴

Es evidente que se está produciendo una rápida extensión de esta cepa por el mundo y, a pesar de que el salto a la especie humana es poco frecuente, no debemos despreciar su alta letalidad y el riesgo que supone si aumenta su capacidad de salto interespecie. La pandemia más mortal producida por el virus de la gripe (*La Gripe Española- 1918*), surgió de una cepa aviar que logró adaptarse a la especie humana. Hasta la fecha no se han datado casos de transmisión entre humanos, pero la naturaleza cambiante del *Influenzavirus* no debe dejarnos infravalorar la gravedad de la situación.

2.7. Clínica

El *Influenzavirus* tiene una alta transmisibilidad. Esta se produce principalmente a través de aerosoles y gotas en el aire de gran tamaño, por contacto o por vía respiratoria. El virus se encuentra en el tracto respiratorio de la persona infectada, por lo que el contacto con secreciones respiratorias, estornudar, hablar o toser aumentan la probabilidad de transmisión.

Las manifestaciones de una infección por *Influenzavirus* pueden ir desde síntomas leves como rinorrea, tos y congestión nasal a neumonías graves que pueden comprometer la vida del paciente, especialmente en sujetos vulnerables. Los síntomas más comúnmente asociados a la infección son fiebre, escalofríos, tos, cefalea, dolor muscular, etc.

La mayoría de sujetos infectados sufrirán la enfermedad en su forma leve, en forma de cuadro catarral, pero un porcentaje de la población, con o sin factores de riesgo sufrirá complicaciones o enfermedad severa.

GRUPOS DE RIESGO DE COMPLICACIONES ANTE INFECCIÓN POR INFLUENZA VIRUS
Niños no vacunados de 12 a 24 meses de edad Personas con asma u otras enfermedades pulmonares crónicas como fibrosis quística en niños o EPOC en adultos Enfermedad cardiovascular con compromiso hemodinámico Enfermedad inmunodepresora, tratamiento con corticoides o infección por VIH Personas con anemia falciforme u otras hemoglobinopatías Enfermedades que requieren largos periodos de tratamiento con aspirina, como artritis reumatoide Disfunción renal crónica Cáncer Enfermedades metabólicas crónicas como diabetes mellitus y enfermedades neuromusculares, epilépticas o deterioro cognitivo que puedan comprometer el manejo de secreciones respiratorias. Adultos > 65 años Personas que viven en residencias o instituciones de larga estancia

Tabla 1. Personas con riesgo aumentado de complicaciones en infección por *Influenzavirus* ²⁵

Entre las complicaciones que pueden agravar la severidad del cuadro están la neumonía bacteriana secundaria, el SDRA, el tromboembolismo pulmonar, síndrome de Reye, miocarditis, encefalopatía y exacerbación y descompensación de las enfermedades de base del paciente ⁴.

En el caso de la transmisión de H5N1, no hay mucha información debido a la escasez de casos. Si se ha podido determinar que, en caso de infección, se suele identificar un antecedente de contacto cercano con especies afectadas, en especial con aves de corral.

2.8. Diagnóstico

Actualmente se disponen de numerosas pruebas de detección rápida para confirmar infección por *Influenzavirus A* y *B* en pacientes que muestren clínica compatible. Merece la pena recordar que no se realiza de rutina prueba de detección a todas las personas con sospecha de infección, es un diagnóstico fundamentalmente clínico. Está indicado el

diagnóstico microbiológico cuando el resultado de este cambie el manejo y en pacientes con riesgo de desarrollar complicaciones o enfermedad severa.

Las pruebas de detección rápida del virus de la gripe (RIDT) son capaces de detectar antígenos virales en el tracto respiratorio de la persona infectada en menos de 30 minutos. Se toma una muestra nasofaríngea y orofaríngea, cuya correcta toma tiene alta correlación con la fiabilidad de la prueba. Estas pruebas diferencian entre *Influenzavirus A* y *B*, pero no identifican a la cepa específica ²⁶. Tienen menor sensibilidad que otros métodos diagnósticos, por lo que un resultado negativo no descarta infección.

En pacientes hospitalizados o con infecciones más severas se prefiere la realización de PCR, que arroja más información sobre la cepa específica. Estas pruebas requieren la toma de material (células del tracto respiratorio superior, saliva, secreciones respiratorias...) y su estudio en un laboratorio de microbiología. Las pruebas de detección de antígenos se usan en pacientes pediátricos, preferiblemente a las 24-48 horas del inicio de los síntomas ²⁷.

La realización de una prueba diagnóstica es de gran valor para los estudios epidemiológicos.

2.9. Tratamiento

La mayoría de pacientes infectadas por *Influenzavirus* sufren una enfermedad leve, sin complicaciones. En estos casos el tratamiento es sintomático, con analgesia y antitérmicos. En pacientes hospitalizados, con factores de riesgo o enfermedad grave está indicado en tratamiento con antivirales.

Los antivirales son el tratamiento de elección en la gripe complicada. Tienen su mecanismo de acción en diferentes pasos de la replicación viral.

Hoy en día los tratamientos más utilizados por la mayoría de sistemas de salud son Baloxavir marboxil, Oseltamivir, Zanamivir y Peramivir. Baloxavir marboxil se une a la PA polimerasa y evita el uso de la caperuza o “cap” del huésped por parte del virus, se administra por vía oral. Zanamivir, peramivir y oseltamivir actúan inhibiendo la neuraminidasa, evitando así la formación de viriones. Oseltamivir se administra por vía oral, en el caso de zanamivir se prefiere la vía inhalada y peramivir es intravenoso ²⁸.

Otros antivirales, Amantadina y Rimantadina, actúan sobre la hemaglutinina evitando la salida de ARN viral a la célula huésped. Han sido durante años ampliamente utilizados para combatir la infección por *Influenzavirus*, especialmente en países de la antigua URSS. Sin embargo, debido al desarrollo de resistencias de algunas cepas su uso ha disminuido ²⁸. La resistencia a fármacos es un problema creciente en infecciones tanto virales como bacterianas. Dado que el *Influenzavirus* tiene un alto índice de replicación y variabilidad la posibilidad de que se produzcan estas resistencias no es baja.

Además de los fármacos antivirales, se han usado anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la gripe, que se unen y neutralizan los *Influenzavirus A* y *B*. La mayoría de estos anticuerpos están dirigidos contra la hemaglutinina (HA), y han demostrado su efectividad en el control y mejoría de los síntomas ²⁹. Aunque la mayoría de los tratamientos actúan sobre la HA, también han sido estudiados anticuerpos cuya diana sería la neuraminidasa con resultados prometedores ³⁰.

El uso de la inmunidad pasiva contra la gripe se ha usado desde la Gripe Española, momento en que se empezó a administrar a enfermos productos hematológicos de personas ya curadas e inmunizadas. Sin embargo, el tratamiento de la gripe con plasma y anticuerpos hiperinmunizados intravenosos aún no ha dado evidencia irrefutable de su beneficio, y preocupa el riesgo de desarrollar inmunopatologías ³¹.

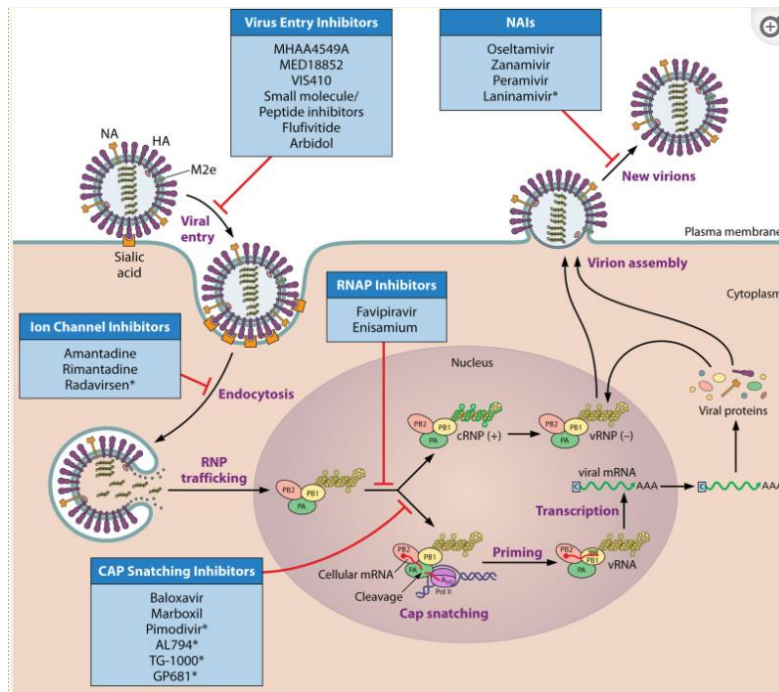


Figura 10: Mecanismo de acción de los distintos antivirales contra Influenzavirus ³²

2.10. Prevención

La acción más importante para combatir la gripe es la prevención, y dentro de esta, la acción que con diferencia aporta más protección es la vacunación. Cabe destacar la importancia de las medidas higiénico sanitarias para disminuir la transmisión del virus, como son el lavado de manos, evitar el contacto cercano, no compartir vasos y mantener la distancia en caso de estar enfermo, así como el uso de mascarillas.

El desarrollo de las vacunas ha tenido un gran impacto en el control de la enfermedad desde la década de 1930, cuando se empezó a administrar a militares en EE.UU. En 1945 se aprobó su administración a personas fuera del ejército. A raíz de la segunda pandemia de 1957 se empieza a indicar la vacunación a todas aquellas personas que corran un riesgo aumentado de enfermar ³³.

El desarrollo de las vacunas sufre modificaciones todos los años para adaptarse a las cepas que más probablemente pueden producir la epidemia estacional. Esas incluyen dos cepas del *Influenzavirus A*; (H1N1) y (H3N2) y las dos del *Influenzavirus B*; Yamagata y Victoria. Se administran en forma de vacuna tetravalente o trivalente (sin el linaje Yamagata).

La recomendación de la OMS para 2023/2024 fue la siguiente combinación para vacunas tetravalentes según su base ³⁴:

- Vacunas basadas en **huevo**:
A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-like virus
A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus
B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus
B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus
- Vacunas basadas en **cultivo celular** o vacunas **recombinantes**:
A/Wisconsin/67/2022 (H1N1)pdm09-like virus
A/Darwin/6/2021 (H3N2)-like virus
B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus
B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus

En nuestro medio la vacuna se administra solo a aquellas personas con factores de riesgo o en edades extremas de la vida. En 2023 las indicaciones fueron:

- Personas mayores de o con 60 años.
- Personas institucionalizadas mayores de 5 años.
- Personas menores de 60 años con algún factor de riesgo (Diabetes, obesidad mórbida, enfermedad cardiovascular grave, enfermedad neurológica, etc..).
- Mujeres embarazadas (en cualquier momento del embarazo) y en el puerperio.
- Convivientes de personas con algún grado de inmunosupresión.
- Personas que trabajan en el ámbito sanitario (y estudiantes en prácticas en estos centros) o en servicios públicos esenciales como policías y bomberos.
- Población pediátrica entre 6 y 59 meses de edad.
- Población menor de 60 años, pero con riesgo aumentado de desarrollar complicaciones: fumadores y menores de 18 años con tratamiento crónico de AAS.
- Personas que trabajan con o están expuestos a animales y sus secreciones.

Esta última indicación tiene gran importancia en el tema que nos atañe, ya que lo que pretende es disminuir la probabilidad de salto de una cepa aviar o porcina al ser humano. Como hemos explicado, esto facilitaría la recombinación genética del virus y la formación de nuevas cepas con una mayor virulencia.

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La gran mayoría de infecciones por *Influenzavirus* en el humano son causadas por cepas específicas del ser humano. Generalmente se trata de un virus con gran especificidad de especie. Sin embargo, cada vez se observan más saltos a humanos de cepas que han afectado clásicamente a especies animales. Este fenómeno se ha documentado en cepas aviarias: **H5N1**, H9N2, H7N9, H7N2, H7N3, H7N4, H10N8, H10N3, H6N1 y H5N6, y cepas porcinas: H1N1, H1N2 y H3N2. De todas ellas, H5N1 nos llama la atención por la cantidad de casos que ha provocado y por la alta mortalidad de los mismos.

Las epidemias por H5N1 en animales han aumentado exponencialmente en los últimos 20 años. Extendiéndose geográficamente y afectando a mayor número de especies. Esto ha aumentado la probabilidad de contacto con el ser humano y ha facilitado el salto, en ocasiones puntuales, del virus a nuestra especie.

En 1997 se observó el primer brote de H5N1 en aves de corral en Hong Kong, China. Desde entonces la cepa se ha extendido por el mundo llegando hasta Europa y afectando puntualmente a humanos. A fecha de 5 de junio de 2023 y desde 2003, se han denunciado globalmente un total de 868 infecciones humanas, y 457 muertes en 21 países según la OMS³⁵.

Eso supone que la mortalidad asociada a la infección humana por H5N1 es del 50% aproximadamente, un dato que resulta preocupante, especialmente si pensamos en las consecuencias que tendría una adaptación del virus al ser humano. Hasta el momento no se ha confirmado la transmisión entre humanos de esta cepa, pero con cada infección aumenta la posibilidad de que el virus adquiera dicha capacidad.

En este trabajo buscamos realizar un estudio exhaustivo de cómo han sido esas infecciones en humanos, como se ha producido la transmisión y cuál ha sido el manejo de la enfermedad. El estudio de las circunstancias y las características de esta puede resultar de gran valor a la hora de determinar qué medidas se deben adoptar para detectarla y combatirla.

El objetivo es aportar una valoración del riesgo que supone el comportamiento de *Influenzavirus A (H5N1)* en los últimos años, así como hacer una síntesis de las medidas que se deberían adoptar para marcar una diferencia ante esta nueva amenaza.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

En este trabajo se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la actual situación epidemiológica del *Influenzavirus A (H5N1)*, su patogenia y virulencia y una valoración del riesgo que puede suponer en un futuro. Para realizarlo, hemos llevado a cabo dos búsquedas; una inicial para recabar información sobre las características generales del *Influenzavirus* y otra búsqueda sistemática más exhaustiva y exclusiva del objeto concreto de estudio: *Influenzavirus A (H5N1)*.

A continuación quedan detallados los criterios de búsqueda aplicados este estudio.

4.1 Búsqueda inicial:

La búsqueda comenzó en febrero de 2024, usando las bases de datos PubMed, Web of Science, Cochrane y Science direct. En un primer momento la búsqueda se realizó con las palabras clave “H5N1” e “*Influenzavirus A*”, obteniendo un gran número de resultados. El primer paso para acotar la información fue limitar la búsqueda a artículos publicados en los últimos 5 años, de 2020 a 2024, inclusive, y que estuvieran publicados en inglés o español.

Seguidamente se incluyeron términos MeSH empleando los operadores booleanos “AND” y “OR”: “flu”, “epidemic”, “pandemic”, “risk”, “humans”, “mortality”.

El criterio de búsqueda empleado quedo entonces: *((H5N1) OR (Influenza virus A)) AND ((flu) OR (epidemic) OR (pandemic) OR (risk) OR (mortality))*.

Esta búsqueda reveló que hay una inabarcable cantidad de información disponible sobre el *Influenzavirus* y que se han realizado múltiples revisiones sistemáticas sobre el tema en general. Es por esta razón que se descartó usar “*Influenzavirus A*” como término de búsqueda para ser más específicos a la cepa que nos atañe: H5N1.

De esta forma el criterio de búsqueda paso a ser: *(H5N1) AND ((flu) OR (epidemic) OR (pandemic) OR (risk) OR (mortality))*.

Es preciso indicar que en Science direct y WOS ha sido necesario además acotar la búsqueda a artículos pertenecientes al campo de la Medicina y al campo de la Inmunología y Microbiología.

Tras esta búsqueda decidimos descartar Scopus y Cochrane como buscadores para esta revisión.

4.2 Búsqueda sistemática:

A la búsqueda inicial le siguió una búsqueda sistemática en 3 buscadores: PubMed, Web of Science y Science direct. En todos los buscadores se ha optado por acotar aún más la búsqueda exigiendo la presencia del término *H5N1* en el abstract, título o como palabra clave.

TABLA DE RESULTADOS
PubMed: 130
<i>(H5N1[Title/Abstract]) AND ((H5N1) AND (epidemic) AND (human) AND ((ffrft[Filter]) AND (fft[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]) AND (2020:2024[pdat])))</i>
Web Of Science: 449
<i>H5N1 (Title) or H5N1 (Abstract) or H5N1 (Keyword Plus) AND ((H5N1) AND (epidemic) AND (human)) (All fields)</i>
Science Direct: 32
<i>(H5N1) AND (epidemic) AND (humans) – Title, Abstract, Keywords: H5N1</i>

Tabla 2: Búsqueda sistemática y número de resultados iniciales.

La búsqueda se realizó además con los siguientes filtros añadidos:

- Idioma: inglés y español.
- Años de publicación: 2020 - 2024.
- Campo de investigación: Medicina o Inmunología y Microbiología.
- Especies: humana
- Acceso libre al documento completo.

Tras descartar los duplicados, el número total de documentos que obtuvimos de la primera búsqueda sistemática fueron **515**.

Para filtrar esta cantidad de resultados y determinar cuáles serán objeto de este estudio se definieron los criterios de inclusión y exclusión:

- **Criterios de inclusión:**
 - Que se trate de artículos con acceso al texto completo.
 - Revisiones sistemáticas recientes que estudien la exposición de humanos a H5N1.
 - Estudios de casos de enfermedad por H5N1 en humanos.
 - Que hablen del diagnóstico, manejo, transmisión o características de la infección H5N1 en humanos.
- **Criterios de exclusión:**
 - Estudios que no se centren en infección humana.
 - Estudios en los que la cepa H5N1 no es el principal objeto de estudio.
 - Estudios que no hablen de la enfermedad por o exposición de humanos a H5N1.
 - Estudios cuyo objeto de estudio son características moleculares del H5N1.

Tras una nueva fase de filtrado valorando Título y Abstract nos quedamos con una base de datos de **105** artículos. Realizada una lectura inicial, solo **25** artículos cumplen criterios, y de ellos, únicamente **5** son estudios de casos del H5N1 en humanos.

Considerando la muestra insuficiente, se realizó una **segunda búsqueda sistemática** tanto en Pubmed como en Science Direct:

- “(H5N1) AND (human) case report”. Sin filtro de año de publicación, pero con los mismos filtros añadidos que la búsqueda anterior.

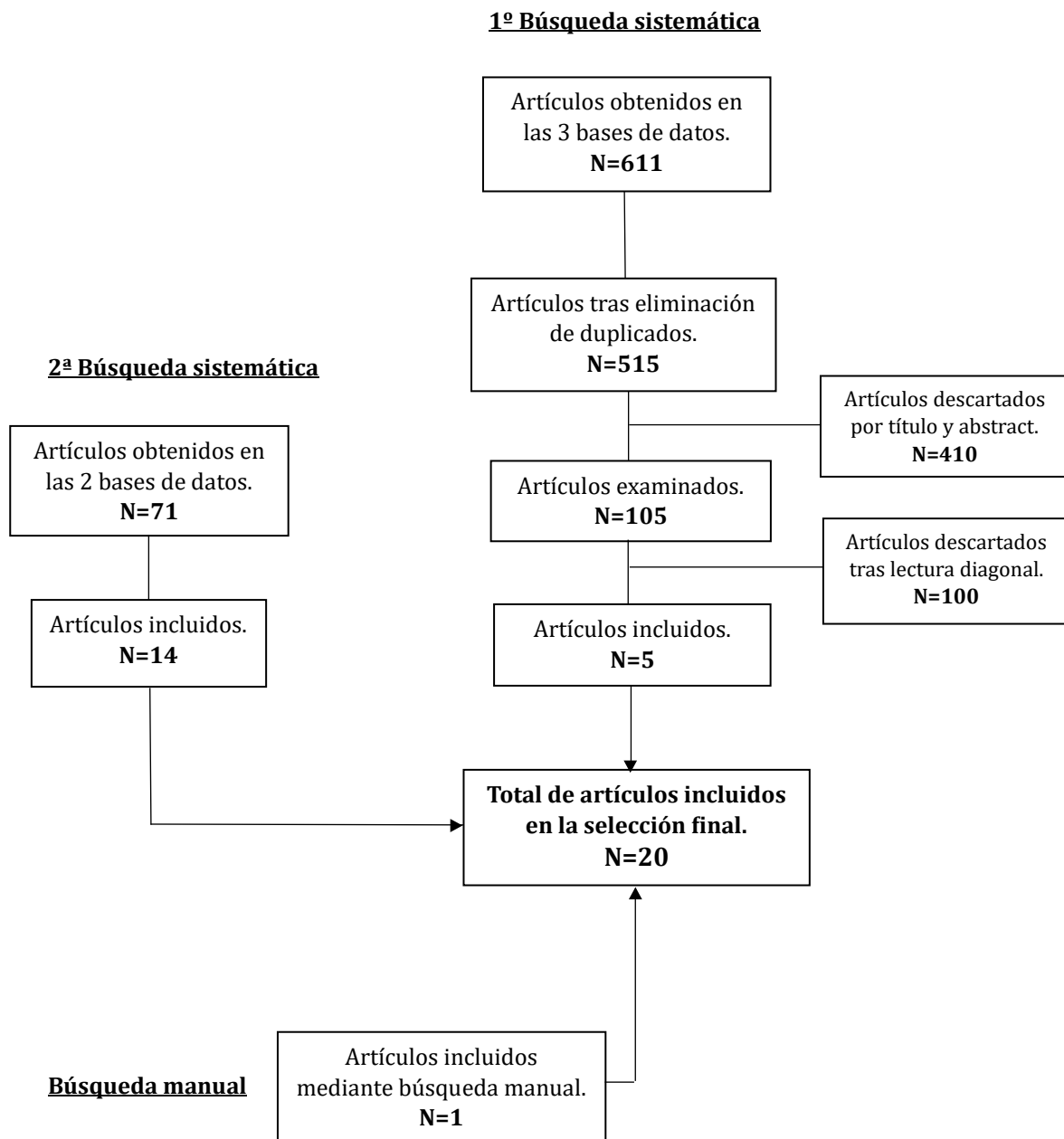
En Science Direct se obtuvieron **22** resultados de los cuales ninguno fue incluido por no cumplir los criterios. En Pubmed se obtuvieron **49** resultados, de los cuales **14** trataban en detalle casos de infección humana por H5N1.

4.3 Búsqueda manual:

Durante la segunda búsqueda sistemática además se añadió otro estudio de casos que no salía en la búsqueda, pero si en “otros artículos similares”; un estudio de las características clínicas de 26 pacientes infectados de *Influenzavirus A (H5N1)* en China.

Uniendo las tres búsquedas obtuvimos un total de **20 artículos** que estudiaban casos de infección en humanos.

DIAGRAMA DE FLUJO



5. RESULTADOS

Se expone más adelante una síntesis de los artículos seleccionados en la *Tabla 3*. El orden seguido para su exposición ha sido cronológico según el año de publicación.

Los 20 artículos seleccionados son estudios de casos. De estos, 2 se centran más en los cambios anatomopatológicos producidos por el virus y en la extensión de este a tejidos más allá del aparato respiratorio ^{41, 44}. En ambos casos, los resultados sugieren que el virus es capaz de infectar otros órganos, pero no se ha visto que la replicación de este en estos tejidos sea posible. De la misma manera sugiere que esta extensión a otros órganos podría preceder a los síntomas extra respiratorios que estos pacientes presentaron.

El cuadro clínico más comúnmente observado en la infección humana por *Influenzavirus A (H5N1)* es la neumonía, o infección de vías respiratorias bajas. Sin embargo, se han estudiado casos en los que la sintomatología respiratoria se acompaña de síntomas gastrointestinales o neurológicos, así como casos en los que estos últimos han conformado la clínica principal del cuadro ^{36, 48, 50}.

El total de casos individuales que se exponen en la tabla de resultados es 55, siendo 53 casos los confirmados mediante técnicas de diagnóstico microbiológicas. En los 2 casos restantes no se obtuvo confirmación microbiológica, pero se asume una alta probabilidad de infección por *Influenzavirus A (H5N1)*. De los confirmados, 3 no presentaron ningún tipo de sintomatología ^{51, 53}.

Las complicaciones que más comúnmente se ven asociadas a la infección en los casos estudiados son la insuficiencia respiratoria, el Síndrome de Distrés Respiratorio del adulto, la insuficiencia cardíaca, coma, fallo multiorgánico y muerte. En los casos fallecidos, la muerte en la mayoría de casos expuestos se produjo en la primera semana tras el inicio de los síntomas, no superando en ningún caso los 25 días. En todos los casos en los que se resolvió el cuadro, el ingreso supera los 15 días de duración.

Con la excepción de dos casos en los que no se describe ^{41, 44}, en todos existe un antecedente de contacto con aves, y, en la mayoría, se ha confirmado enfermedad en ellas o habían muerto días antes del comienzo del cuadro. En un estudio se baraja la posibilidad de una transmisión persona-persona, sin poder confirmarse debido a la falta de un diagnóstico microbiológico ³⁷.

El tratamiento con antiviral está descrito en 27 de los casos, de los cuales 13 sobrevivieron, 13 fallecieron y en 1 no se describe la evolución del cuadro. En uno de los casos supervivientes fue administrado de forma profiláctica al confirmarse infección asintomática ⁵¹. El beneficio de la terapia antiviral ha sido descrito ampliamente, pero parece ser que la efectividad disminuye enormemente si no es administrado de manera precoz.

La gran mayoría de los estudios incluidos son de casos en Asia, donde el *Influenzavirus A (H5N1)* se considera endémico en especies aviares. Aun así, conforme se avanza en el tiempo aumenta el número de casos informados desde Europa y América, lo cual se podría correlacionar con la propagación geográfica del virus en las últimas décadas.

Estudio	Nº de Casos	Tipo y Lugar de Estudio	Exposición al virus	Síntomas	Diagnóstico de <i>Influenzavirus A (H5N1)</i> y Manejo	Resultado	Conclusiones
Jong et al ³⁶	N= 2, dos hermanos, una niña de 9 años (<i>caso A</i>) y un niño de 4 (<i>caso B</i>), con 10 días de diferencia.	Case report. Vietnam	No conocida. Contacto con aves no infectadas.	Ambas previamente sanas. Caso A: Fiebre, diarrea acuosa, somnolencia al ingreso, TA: 80/60 mmHg y coma. Caso B: Fiebre, vómitos, cefalea, diarrea acuosa severa, alerta al ingreso, TA: 80/30 mmHg, tos, auscultación patológica, Rx tórax: Infiltrado bilateral, convulsiones y coma.	Caso A: Dx: Asumido (no confirmado) Tto: Fluidos IV, paracetamol, ceftriaxona, gentamicina y manitol. Caso B: Dx: Confirmado Aislamiento del virus en líquido cefalorraquídeo y muestras fecales, faríngeas y séricas mediante RT-PCR en un laboratorio de Oxford. Tto: Fluidos IV, ceftazidima, ampicilina. En UCI: fenobarbital y manitol.	Caso A: Muerte a pocas horas de ingreso, causa: encefalitis. Caso B: Muerte a los 6 días de ingreso, causa: encefalitis. En ambos casos: ventilación invasiva y no se realizó autopsia.	Necesario incluir el Influenzavirus A (H5N1) en el diagnóstico diferencial de un mayor espectro de síndromes atípicos. Se descartó la transmisión entre hermanos. Presencia del virus en heces tiene implicaciones importantes en la diseminación del virus.
Ungchusak et al ³⁷	N=3, Tres miembros de una familia. Niña 11 años (<i>Caso índice</i>), su madre de 26 años (<i>Caso A</i>) y su tía de 32 (<i>Caso B</i>)	Case report. Tailandia	Caso índice: Exposición a aves de corral domesticas enfermas. Caso A: Único contacto con caso índice (no contacto animal) Caso B: contacto con caso índice y contacto animal.	Caso índice: Fiebre, tos, dolor de garganta y disnea al ingreso. Linfopenia y trombocitopenia. Rx: infiltrado pulmonar. Distress respiratorio, shock. Caso A: Fiebre, dolor de cabeza, al ingreso disnea severa, Linfopenia y trombocitopenia, Rx: infiltrado bilateral, insuficiencia respiratoria. Caso B: Fiebre, mialgia, escalofríos, linfocitopenia, disnea, Rx: infiltrado unilateral.	Caso índice: Dx: No confirmado. Tto: Fluidos IV, ATB de amplio espectro, ventilación mecánica. Caso A: Dx: Confirmado mediante RT-PCR Tto: - Caso B: Dx: Confirmado mediante RT-PCR Tto: Oseltamivir.	Caso índice: Muerte tras 3 hrs de ingreso, causa: neumonía Caso A: Muerte a los 3 días de ingreso, causa: neumonía Caso B: Resolución cuadro tras 2 semanas de ingreso.	La única exposición al virus conocida de los <i>casos A y B</i> es el <i>caso índice</i> . Alta probabilidad de transmisión del virus del caso índice al caso A, pero no se obtuvo confirmación de Dx (H5N1) en el <i>caso índice</i> .

Chen et al ³⁸	N= 1 Varón de 31 años.	Case report. China	No confirmada, pero antecedente de contacto con aves de corral en un mercado 5/10 días antes del comienzo de síntomas, no compro ninguna. Análisis antigénico para determinar la procedencia del virus.	Fiebre alta, escalofríos y tos con expectoración clara. Evolución a disnea y diarrea acuosa, agravamiento de la tos. Rx: Consolidación pulmonar. Ingreso por infección pulmonar e insuficiencia respiratoria.	Dx: Aislado de células epiteliales traqueales. Mediante RT-PCR, y test de inhibición de la hemaglutinación. Tto: O ₂ a altas dosis, antibióticos y ventilación mecánica. Tras 3 días de ingreso: Oseltamivir y plasma obtenido de pacientes convalcientes de H5N1. Sobreinfección por P. aeruginosa tratado con Polimixina.	Resolución del cuadro en menos de 2 meses. Ningún contacto presentó síntomas.	El análisis del virus del paciente determina que es similar a los endémicos de Hong Kong. La endemicidad continua de IVA (H5N1) en aves de corral aumenta el riesgo de introducción del virus a la especie humana. El IVA (H5N1) puede circular entre aves con aspecto sano. Importancia de hacer un control epidemiológico avícola.
Yu et al ³⁹	N=6, residentes de un área urbana. Edades: 41, 29, 32, 29, 21, 31.	Case report. China	No exposición conocida a aves de corral muertas o enfermas. En todos: antecedente de visita a mercados de aves de corral previo a los síntomas.	5/6: Fiebre, tos, escalofríos, diarrea, cefalea, mialgia... Complicación: SDRA e IR: 5/6 Fallo cardiaco: 4/6 Septicemia: 3/6 1/6: (31 años) Fiebre, escalofríos, tos productiva, dolor espalda, insuficiencia respiratoria, SDRA.	Dx: Confirmado por: <i>Chinese Centre for Disease Control and Prevention</i> , por aislamiento del virus o RT-PCR. Tto: -	5/6: Murieron en menos de 20 días desde el inicio de síntomas. 1/6: (31 a) Resolución del cuadro tras 61 días.	Los mercados húmedos de aves de corral suponen un riesgo, aunque bajo, de transmisión de aves a humanos del IVA (H5N1).
Yu et al ⁴⁰	N= 26, Edad media: 29 (6-62). 5 menores de 10 años. Género: 58% mujer.	Case report. China	-	Fiebre 97% y tos 58% al comienzo. Taquipnea, disnea y Rx tórax anormal al ingreso. Todos progresión a neumonía bilat. con complicaciones: SDRA 81%, fallo cardiaco 50%, elevación transaminasas 47% y fallo renal 17%. 2 pacientes	Dx: Confirmado por: <i>Chinese Centre for Disease Control and Prevention</i> , por aislamiento del virus y/o RT-PCR y/o serología. 24 con la <i>clase 2.3.4 H5N1</i> y 2 con la <i>clase 2.2 H5N1</i> . Tto: Todos ATB empírico. 92% metilprednisolona. Tto antiviral tardío en 12 casos, en 9 de	17 de los 26 casos, 65%, resultaron en muerte por fallo multi-orgánico (3 niños, 14 adultos). Los 9 restantes, 35%, dados de alta tras una media de 41 días.	Los casos fatales se asociaron a trombocitopenia, niveles altos de LDH en sangre, SDRA y fallo cardiaco. Mayor porcentaje de supervivencia en pacientes que recibieron tratamiento antiviral, aunque no es atribuible. Enfermedad comienza en el TRS y rápidamente

				diarrea. 77% proteinuria. Elevación en analítica de ALT, AST, CPK, CK y LDH.	ellos oseltamivir, en 2 casos plasma convaleciente con buen resultado, 88% casos ventilación mecánica.		progresa al TRI. Importancia de comenzar tratamiento antiviral ante sospecha de infección por IVA H5N1.
Zhang et al ⁴¹	N=1, Varón de 33 años.	Case report. Estudio anatómico-patológico de la diseminación del virus. China	-	Ingredado por síntomas gripales. Linfopenia, Rx tórax: consolidación lóbulo dcho. Deterioro con disnea, consolidación bilat. e insuficiencia respiratoria hipoxémica.	Dx: Aislamiento de IVA H5N1 de aspirado nasofaríngeo. Tto: Cefotaxima IV, Claritromicina oral y sultamivir tras 3 días de ingreso. Ventilación mecánica.	Muerte por fallo respiratorio tras 11 días del inicio de síntomas y 7 ingreso. Estudio por inmunohistoquímica de la presencia de IVA H5N1 en diferentes órganos.	Hiperplasia reactiva en traquea, daño alveolar difuso. IHQ positiva en tracto respiratorio superior e inferior y otros órganos. Confirma infección sistémica por H5N1, pero sin replicación favorable. Cambios patológicos solo en Sist respiratorio.
Puthavathana et al ⁴²	N=1, Mujer de 15 años.	Case report. Carta al editor. Laos	Brote de IVA H5N1 en aves de corral de la zona 3 días antes del inicio de los síntomas.	Síntomas gripales, ingreso tras 5 días con fiebre y síntomas respiratorios. Neumonía severa rápidamente progresiva con SDR.	Dx: Confirmado mediante RT-PCR y aislamiento del virus en muestra endotraqueal. Tto: Oseltamivir tras 9 días de enfermedad.	Muerte tras 25 días desde inicio de síntomas.	Estudio en profundidad del virus lo clasifica en clase 2.3.4 H5N1. Misma clase que la mayoría de casos en China, sugiere mismo origen del virus de los 2 países.
Brook et al ⁴³	N=1, Niño de 16 meses de edad.	Case report. Bangladesh	No confirmado. Contacto no directo con una gallina no enferma, pero casos de muerte de gallinas en misma tienda donde se obtuvo.	Historia de 7 días con fiebre, 5 con tos y rinorrea y 3 con disnea y pérdida de apetito. Sospecha inicial de fiebre tifoidea. Mejoría de síntomas tras 2 días de tto. No fue preciso su ingreso.	Dx: Muestras negativas para microorganismos. Toma de muestras de rutina ante Inf. respiratoria para IVA H5N1. Confirmado por RT-PCR. Clase 2.2 Tto: Amoxicilina durante 14 días y Nistatina ante sospecha de fiebre tifoidea.	Resolución del cuadro.	La clase 2.2 es la causante de los brotes en aves en el país. Importancia de la vigilancia de las infecciones respiratorias para identificar casos no típicos de IVA H5N1. Así como estudio de la exposición a contactos estrechos. A mayor exposición de humanos al virus, mayor probabilidad de adaptación de este.

Gao et al ⁴⁴	N=1, Varón de 42 años.	Case report. Estudio anatomo-patológico de la diseminación del virus. China	2 semanas previas al ingreso compró 3 gallinas, 1 murió más tarde el mismo día. Consumo alimentario de las gallinas por parte del paciente y su familia, la cual no presentó síntomas.	Fiebre, tos y disnea de 6 días de evolución. Al ingreso fiebre alta, infiltrado en lóbulo inf. Izdo. Sat O ₂ disminuida y estertores bilaterales. A pesar de tto fallo multiorgánico: renal, cardíaco, hepático y respiratorio.	Dx: Confirmado por: <i>Chinese Centre for Disease Control and Prevention</i> . Tras autopsia cultivo del virus, RT-PCR, IHQ e Hibridación In-situ en los tejidos estudiados. Tto: Ventilación mecánica, ATB, corticoesteroides y espasmolíticos. No tto antiviral.	Muerte 59h tras ingreso. Autopsia y hallazgo de tejido infectado por H5N1 en: Sist. Respiratorio, digestivo, nervioso, excretor y linfático. Ileón, colon, recto, cerebro, uréter y gl. Linfáticos.	Resultados sugieren que el virus es capaz de infectar órganos más allá del sist. respiratorio, precediendo a la manifestación clínica correspondiente. Sugiere que la carga viral está relacionada con el grado de respuesta del huésped.
Zhang et al ⁴⁵	N=1, Mujer de 27 años.	Case report. Carta al editor. China	Contacto indirecto con sangre y carne cruda de ave en el hogar (negativos para H5N1 en estudio posterior). No visita de mercados ni contacto directo con aves sanas o enfermas.	Tras 6 días de síntomas gripales ingresa por fiebre alta y sint. respiratorios. Infiltrado pulmonar bilat. SDRA y fallo multiorgánico. Ningún contacto presentó síntomas.	Dx: Confirmado por RT-PCR y PCR el día de fallecimiento. Cultivos positivos. Tto: Ribavirin y Cefalosporinas IV dos días antes de ingreso. Ventilación mecánica invasiva. No tto antiviral.	Muerte 12 días tras el inicio de síntomas.	La falta de conocimiento de la enfermedad por H5N1 explica la no utilización de oseltamivir. Así como su escasez en la zona. Tras este caso se incluye el uso empírico y precoz de oseltamivir en casos con síntomas influenza-like.
Fox et al ⁴⁶	N=1, Varón de 30 años VIH positivo.	Case report. Vietnam	Matanza, preparación y consumo alimenticio de pato 3 días antes de inicio de síntomas. El resto de patos que tenía en el hogar (9) fallecidos la semana anterior.	Fiebre, tos y disnea progresiva durante 4 días previos al ingreso. No enf. previas conocidas. Taquicardia, taquipnea e hipoxemia. Infiltrados pulmonares bilat y derrame pleural dcho. Mejoría clínica breve y empeoramiento posterior con neutrofilia y aumento de PCR. CD4 bajo, CD4:CD8 ratio baja.	Dx: Confirmado por RT-PCR de frotis faríngeo. Test de antígeno-anticuerpo para VIH de rutina positivos. Carga viral: 510 copias. Tto: O ₂ , Oseltamivir, ATB de amplio espectro, metil-prednisolona y cotrimoxazol ante sospecha de <i>Pneumocystis jiroveci</i> . Fluconazol, sustituido por Itraconazol ante cultivo de <i>Aspergillus fumigatus</i> positivo.	Muerte tras 16 días por fallo renal y respiratorio.	La baja carga viral de H5N1 sugiere que no existía compromiso inmunológico. Se desconoce si la linfopenia precedió a la infección por H5N1. No variación en el curso de la infección achacable a VIH, pero es posible que facilitara la sobreinfección. La baja carga de H5N1 sugiere poco papel de los CD4 contra este virus.

Chea et al ⁴⁷	N=2, Un niño de 9 meses (<i>caso A</i>) y su madre de 19 años (<i>caso B</i>).	Case report. Camboya	Visita a <i>Prey Veng Province</i> antes de los síntomas, donde aves de corral de familiares enfermaron y murieron. Contacto indirecto con las aves en ambos casos. Identificación y monitorización de los contactos cercanos: asintomáticos y resultado negativo para H5N1.	Caso A: Fiebre y tos. Tras 10 días ingreso con disnea, sibilancias bilat. y taquipnea. Anemia, 7.7g/dl, y trombopenia. Dx de bronquitis y desnutrición. Deterioro clínico, Rx: infiltrados bilat y toma de muestras por antecedente materno. Caso B: Fiebre, tos, disnea leve y cefalea un día antes que caso A. Al ingreso fiebre, tos productiva y disnea. Rx: infiltrados bilat y derrame pleural.	Caso A: Dx: Confirmado post-mortem, clase 1.1. Tto: Paracetamol. Amoxicilina-clavulánico, terbutalina y salbutamol nebulizados. Ventilación mecánica invasiva. Oseltamivir tras recogida de muestras. Caso B: Dx: Confirmado post-mortem, RT-PCR en suero positiva para IVA H5N1 clase 1.1. Tto: Paracetamol Al ingreso tubo tórax y cefalosporinas de 3ª generación.	Caso A: Muerte 5 días después de caso A, tras 12 días del inicio de síntomas y en el día de inicio con oseltamivir Caso B: Muerte 5 días tras el ingreso, 8 días tras inicio de síntomas.	Improbable transmisión entre humanos por el bajo intervalo entre aparición de síntomas. Contacto con un entorno contaminado es la vía más probable de infección en ambos casos. Características de los casos dan pie a nuevos estudios para determinar la existencia de pleomorfismos genéticos que hacen más susceptible a la infección por IVA H5N1.
Rajabali et al ⁴⁸	N=1, Mujer de 28 años.	Case report. Canadá	Síntomas se presentaron al volver de estancia de 3 semanas en Beijing, China. Durante el viaje no contacto con gente enferma, aves de corral o mercados callejeros y granjas. No exposición conocida.	2 días de dolor pleurítico dcho, disnea, náuseas dolor abdom. y escalofríos. Fiebre, 120lpm, 18 rpm. Rx: consolidación en ápex de pulmón dcho. Leucocitosis. Tras 4 días empeoramiento de síntomas, cefalea frontal y vómitos. Derrame pleural. Espudo sangui-noliento y Sat O ₂ baja. Rx: consolidación bilat. Alerta pero desorientada, no meningismo. Inestab. hemodinámica. TC y RM: sugestivos de encefalitis.	Dx: Cultivo de sangre negativo. Aislamiento de IVA H5N1 en muestras nasofaríngeas, endotraqueales y en LCR. Anticuerpos p-ANCA +. Tto: Levofloxacino ante Dx clínico de neumonía bacteriana. Tubo de tórax y ampliación ATB con Piperacilina-tazobactam y azitromicina. Oseltamivir en día ante sospecha de IVA (H1N1). VMI en UCI. Midazolam y fentanilo para sedación, más tarde manitol y furosemida por hipotensión.	Muerte cerebral 5 días tras el inicio de síntomas. Causa: SDRA 2ª a neumonía y muerte cerebral por meningo-encefalitis.	Primer caso identificado en un viajero de corta estancia a zona endémica. Este caso sugiere la adaptación de virus a los mamíferos adquiriendo la capacidad de infectar al SNC. La sospecha de IVA H5N1 se debe extender a cuadros atípicos con signos de meningoencefalitis y clínica gastrointestinal, dado el beneficio que parece tener el tratamiento temprano con antivirales.

Le et al ⁴⁹	N=1, Mujer de 26 años gestante de 36 semanas.	Case report. Vietnam	La familia criaba aves de corral que comen- zaron a morir 14 días antes del inicio del cuadro. La paciente sacrificó 6 pollos enfermos antes de síntomas. Aves de zonas vecinas fueron + para H5N1 clase 1.1.2. Los demás contactos testaron negativo para IVA H5N1, pero recibieron tto con Oseltamivir.	Caso principal: Fiebre y tos. Al 3 día ingreso con neumonía y oligoamnios. Se realizó cesárea electiva. Tras 2 días disnea, crepitantes y derrame pleural en pulmón dcho. Rx: consolida- ción bilat. SDR con Sat O ₂ 40%. Neonato: Indicaciones cesárea: estrés fetal, presenta- ción de nalgas y oligoamnios. Distres respiratorio 2º a infección intraamniotica, Rx: opacidad en pulmón izdo.	Caso principal: Dx: Aspirado traqueal RT-PCR + para IVA H5N1. Aislamiento del virus confirmo clase 1.1.2. Tto: ATB e hidrocortisona IV, antipirético. VMI. Oseltamivir iniciado en día 3. Neonato: Dx: RT-PCR en suero negativa para IVA H5N1. Tto: Mascarilla de oxígeno, CPAP, vancomicina y cefapirina. Oseltamivir durante 7 días.	Caso principal: Muerte 6 días tras inicio de síntomas. Neonato: Resolución completa tras 17 días.	Primer nacimiento vivo documentado en mujer embarazada con IVA H5N1. La comunidad debería estar educada en informar a las autoridades ante muertes y enfermedad entre las aves de corral. La sospecha de H5N1 y tratamiento con Oseltamivir debe ser precoz.
Mak et al ⁵⁰	N=1, Niño de 2 años.	Case report. China	Visita a un mercado con aves de corral vivas en el mismo mes.	Fiebre, rinorrea y tos productiva. Al 6 día convulsiones e ingreso con sospecha de encefalitis. Rx normal. RMN en día 11: moderada hidrocefalia obstructiva. LCR: ARN viral detectado en baja carga.	Dx: Aspirado nasofaríngeo + para IVA H5N1. Tto: Oseltamivir oral en el 8º día de enfermedad. Catéter ventri- cular externo. Se añade Amantadina oral por afectación LCR y Ribavirina IV desde el día 27 por persisten- cia de ARN viral en muestra nasofaríngea.	Resolución completa tras 43 días. No secuelas.	Este estudio subraya la importancia de tener un alto índice de sospecha de IVA H5N1 ante síntomas del SNC, especial- mente en áreas endémicas y en viajeros a estas zonas, aunque los síntomas respiratorios no sean los prominentes.
Oliver et al ⁵¹	N=1, Aprox. 80 años.	Case report. Reino Unido	El paciente convivía en su hogar con patos. Tras la muerte de varios, se confirmó la infección por IVA H5N1 de 19 de ellos.	Asintomático. Vacunado con la tetravalente. Debido al antecedente de exposición se procedió a toma de muestras y profilaxis antiviral.	Dx: RT-PRC positiva para IVA. Mas tarde confirmada la cepa H5N1. Tto: Dosis profiláctica de Oseltamivir. Tras el resultado positivo de PCR, aumento a dosis terapéuticas.	Asintomá- tico en todo momento.	Mayor riesgo de infección cuando existe contacto estrecho con aves . El riesgo en la población general sigue siendo bajo. Se recomienda test en personas ex- puestas aunque asintomáticas.

Potdar et al ⁵²	N=1, Niño de 11 años.	Case report. India	Contacto frecuente con aves de corral por negocio familiar. Probable contacto con aves enfermas, no confirmado. Resultados negativos en los contactos.	Dx de leucemia mieloide aguda 1 mes antes. Acude con tos fiebre, rinitis y disnea. Dx de neutropenia febril con neumonía y shock. Progresión a SDR y fallo multiorgánico.	Dx: PCR + para IVA e IVB. Tras fallecimiento, un estudio más exhaustivo mediante secuenciación genómica confirma la cepa IVA H5N1 clase 2.3.2.1 ^a . Tto: VMI.	Muerte 1 semana aprox. tras inicio de síntomas.	El estudio del virus no mostró mutaciones que aporten más virulencia o adaptación a mamíferos. Importancia de llevar a cabo una vigilancia de sistemática de la exposición entre humanos y animales.
Aznar et al ⁵³	N=2, Aprox. 20 años.	Case report. España	Trabajadores de una granja avícola que protagonizó un brote de IVA H5N1. Se sacrificó a toda la bandada. Ambos usaron medidas de protección individual.	Asintomáticos.	Dx: Confirmado IVA H5N1 clase 2.3.4.4b mediante PCR. Realizado por screenings a todos los trabajadores expuestos o involucrados en tareas de limpieza. Tto: Aislamiento.	Asintomáticos en todo momento.	La ausencia de síntomas y la baja carga viral sugiere que pudo existir contaminación ambiental. Es necesario establecer las condiciones apropiadas en las que obtener muestras. Las medidas de prevención son clave para disminuir la propagación del virus ante un brote.
Castillo et al ⁵⁴	N=1, Varón de 53 años.	Case report. Chile	Detección de un brote de IVA H5N1 en aves costeras enfermas cercano a la residencia del paciente.	Tos y dolor de garganta. Ingreso tras empeoramiento con disnea. Ingreso en UCI con neumonía al día siguiente.	Dx: Confirmado IVA H5N1 por RT-PCR y secuenciación en muestra bronco-alveolar. Tto: Oseltamivir y ATB en UCI. VMI.	No conocido.	Dado el aumento de casos de brotes en Chile, subraya importancia de educación poblacional y extender la vigilancia genómica a otras especies susceptibles de ser infectadas.
Jin et al ⁵⁵	N=1, Mujer de 52 años.	Case report. China	Exposición a aves de corral enfermas. Estudio de contactos negativo.	Fiebre. A pesar de Tto, disnea, hipotensión y empeoramiento. Ingreso con aumento de PCR, dímero D y linfocitosis. Consolidación y derrame	Dx: Confirmado por <i>Next generation sequencing</i> para IVA H5N1 y PCR + para H5N1 y SARS-CoV-2. Tto: Piperacilina-Tazobactam y levofloxacino	Resolución 27 días tras ingreso.	La incidencia de casos humanos de IVA H5N1 ha disminuido, pero no su mortalidad. El desarrollo de esta infección fue más típica de IVA H5N1.

				pleural bilat. Dx de SDRA. Irritabilidad e ingreso a UCI.	inicial. Tras ingreso VMNI y metilprednisolo- na. En UCI VMI. Tras Dx: Peramivir y Nirmatrelvir- ritonavir.		La asociación de IVA y covid-19 se considera de mal pronóstico, el tratamiento antiviral extenso y precoz en este caso puede haber sido clave en su buena evolución.
--	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 3: Síntesis esquematizada de los artículos seleccionados. **Leyenda de siglas:** IHQ (Inmunohistoquímica), IVA (Influenzavirus A), SDRA (Síndrome de Distres Respiratorio del Adulto), VMI (Ventilación Mecánica Invasiva), ATB (Antibioterapia), Dx (Diagnóstico), Tto (Tratamiento).

6. DISCUSIÓN

La capacidad de infección del *Influenzavirus A (H5N1)* esta lentamente extendiéndose a nuevas especies y territorios, siendo capaz de producir en ellas una infección grave e incluso mortal. El contexto en el que se desarrolla cada uno de los casos clínicos expuestos es muy diferente. Hay grandes cambios respecto a la geografía y el año en que tuvieron lugar. Los casos humanos son hasta el momento tan escasos que es difícil sacar conclusiones certeras sobre el comportamiento del virus y sobre cuál es el manejo más apropiado, aunque existe unanimidad en el beneficio de la terapia antiviral precoz. No se han detectado discrepancias entre las conclusiones de los artículos expuestos.

La mayoría de los artículos coincide en que la enfermedad típica en humanos es similar a una gripe normal, produciendo una infección a nivel de vías respiratorias bajas. La sintomatología es principalmente respiratoria, dando lugar a complicaciones en los casos graves, que conforman la mayoría (SDRA, fallo multiorgánico, coma y muerte). Sin embargo, la infección por *Influenzavirus A (H5N1)* puede presentarse de manera atípica; se han descrito casos en los que predomina la sintomatología neurológica o digestiva, y se ha observado la extensión del virus por otras partes del organismo ^{41,44}. La presencia del virus en órganos fuera del aparato respiratorio ha sido demostrada, a pesar de que solo se ha observado su capacidad de replicarse en el epitelio respiratorio.

Ante la posibilidad de presentación atípica, varios artículos insisten en la importancia de tener un alto índice de sospecha de este virus a la hora de realizar un diagnóstico diferencial etiológico, especialmente en áreas endémicas o en individuos que tengan contacto frecuente con aves (trabajadores en granjas avícolas, mercados, etc..) ^{36, 43, 48, 49, 50}.

Un artículo apunta a que la carga viral puede estar relacionada con el grado de respuesta inmunitaria del huésped ⁴⁴. La respuesta inmune humana ante el virus también se discute en otro artículo que expone el caso de un paciente VIH positivo ⁴⁶. Dada la baja carga viral de H5N1 que presentaba este individuo, deduce que los linfocitos T CD4 (disminuidos en este caso) no tienen un papel importante en la defensa del organismo frente a este virus.

Las infecciones en humanos son hechos puntuales, resultantes de la interacción de personas con aves de corral infectadas o con ambientes en los que hay una gran cantidad de aves, suponiendo estas circunstancias factores de riesgo para la infección. Con la excepción de 2, en todos los demás casos expuestos se describe un claro antecedente de exposición a aves. El riesgo de infección para la población general se considera hasta el momento bajo ⁵¹.

Entre los 53 casos descritos se encuentran 2 casos de infección asintomática en personas que mantienen un contacto frecuente con aves ^{51, 53}. Se menciona en varias ocasiones la importancia de establecer una vigilancia activa para detectar este tipo de casos. Esta se consigue mediante la puesta en marcha de sistemas de detección temprana de brotes en animales, y el desarrollo de un protocolo de actuación ante la confirmación de estos (tanto en animales como humanos) ^{38, 39, 43, 49, 51, 52, 53, 54}. Estos protocolos consisten en hacer un estudio de exposición a aquellas personas que hayan tenido contacto con aves infectadas, y llevando a cabo un estudio de contactos a aquellas personas que padezcan la infección, monitorizando la posible aparición de síntomas en estas, y realizando estudios diagnósticos para identificar las infecciones asintomáticas.

La monitorización que describen los estudios expuestos se llevó a cabo por los propios individuos, y el estudio de infección se realiza normalmente mediante RT-PCR de frotis nasofaríngeo.

El uso de antivirales, en los casos en que se describe su uso, es considerado más útil si es administrado precozmente ^{45, 48, 49, 55}. Esto va de la mano con el índice de sospecha alto que es necesario para comenzar tratamiento empírico y obtener un diagnóstico temprano de la infección. Algunos artículos recomiendan comenzar el tratamiento ante sospecha, aunque no sea posible atribuir la supervivencia de los casos a este ⁴⁰.

La mortalidad de esta infección en la actualidad se encuentra en torno al 50%, y es posible que la no detección de los casos asintomáticos pueda hacernos sobreestimarla. Aun así, a mayor tasa de infección en humanos, mayor es la probabilidad de adaptación del virus a nuestra especie.

No debemos subestimar la probabilidad de que esta adaptación ocurra, así como la gravedad que este hecho supondría: una mayor virulencia y capacidad de propagación del virus en humanos. La vigilancia activa, un alto índice de sospecha de la enfermedad y el tratamiento antiviral empírico ante sospecha son 3 pilares fundamentales que adoptar en la lucha contra este microorganismo.

7. CONCLUSIONES

1. El *Influenzavirus A (H5N1)* es un virus específico de las especies aviares con capacidad para infectar a otras especies, incluido el ser humano.
2. La exposición a aves muertas o enfermas y el contacto con aves de corral son factores de riesgo para la infección por H5N1. El riesgo de infección para la población general continua siendo bajo.
3. No se ha demostrado la transmisión entre personas de este virus, aunque existen casos en los que se sospecha que ha podido tener lugar.
4. A pesar de ser responsable de una enfermedad de las vías respiratorias bajas, el virus puede presentarse de manera atípica, con síntomas neurológicos o digestivos, y extenderse por otras partes del organismo.
5. La presentación atípica de la infección puede retrasar el diagnóstico, siendo necesario establecer un alto índice de sospecha de esta entidad, especialmente en áreas endémicas.
6. Los artículos expuestos sugieren que el tratamiento antiviral precoz tiene un beneficio en la evolución de la enfermedad.
7. La vigilancia estrecha y la realización de pruebas diagnósticas en personas en contacto con aves enfermas es importante para el control de la propagación del virus y la detección de infecciones asintomáticas.
8. No existe un riesgo de pandemia inminente por *Influenzavirus A (H5N1)*, pero si representa una amenaza que debemos ser capaces de frenar.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Boktor SW, Hafner JW. Influenza. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
2. Badia Llach X, Roset Gamisans M, Francés Tudel JM, Alvarez Sanz C, Rubio Terrés C. Study of flu costs. *Aten Primaria*. 2006; 38(5): 260–267.
3. Berche P. The Spanish flu. *Presse Med*. 2022; 51(3): 104-127.
4. To KKW, Zhou J, Chan JFW, Yuen KY. Host genes and influenza pathogenesis in humans: an emerging paradigm. *Curr Opin Virol*. 2015; 14: 7–15.
5. Rajagopal S, Treanor J. Pandemic (avian) influenza. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007; 28(2): 159-170
6. Belshe RB. The origins of pandemic influenza-lessons from the 1918 virus. *N Engl J Med*. 2005; 353(21): 2209–2211.
7. Kim H, Webster RG, Webby RJ. Influenza Virus: Dealing with a drifting and shifting pathogen. *Viral Immunol*. 2018; 31(2): 174–183.
8. Hutchinson EC. Influenza Virus. *Trends Microbiol*. 2018; 26(9): 809–810.
9. Horimoto T, Kawaoka Y. Influenza: lessons from past pandemics, warnings from current incidents. *Nature Reviews Microbiology* [Internet] 2005 [Consultado 4 Abr 2024]; 3(8): 591–600. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrmicro1208>
10. Te Velthuis AJW, Fodor E. Influenza virus RNA polymerase: insights into the mechanisms of viral RNA synthesis. *Nat Rev Microbiol*. 2016; 14(8): 479–493.
11. Reina J. Factors affecting the virulence and pathogenicity of avian and human viral strains (influenza virus type A). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002; 20(7): 346–353.
12. Auewarakul P, Suptawiwat O, Kongchanagul A, Sangma C, Suzuki Y, Ungchusak K, Louisirirothanakul S, Lerdsamran H, Pooruk P, Thitithanyanont A, Pittayawonganon C, Guo CT, Hiramatsu H, Jampangern W, Chunsutthiwat S, Puthavathana P. An avian influenza H5N1 virus that binds to a human-type receptor. *J Virol*. 2007; 81(18): 9950–9955.
13. Luo J, Zhang Z, Zhao S, Gao R. A Comparison of etiology, pathogenesis, vaccinal and antiviral drug development between Influenza and COVID-19. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 [Consultado 17 Mar 2024]; 24(7): 6369. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms24076369>
14. Checconi P, De Angelis M, Marcocci ME, Fraternali A, Magnani M, Palamara AT, Nencioni L. Redox-Modulating agents in the treatment of viral infections. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [Consultado 20 Mar 2024]; 21(11): 4084. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21114084>
15. Romero-Beltrán L, Ayora-Talavera G. Virus Influenza: Aplicación de nuevas estrategias para el desarrollo de una vacuna. *Rev Biomed* [Internet] 2014 [Consultado 18 Mar 2024]; 25(1): 39-45. Disponible en: <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb132435.pdf>

16. Chen X, Liu S, Goraya MU, Maarouf M, Huang S, Chen JL. Host immune response to Influenza A virus infection. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [Consultado 18 Mar 2024]; 9: 320. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00320>
17. Lam WY, Tang JW, Yeung ACM, Chiu LCM, Sung JJY, Chan PKS. Avian Influenza virus A/HK/483/97(H5N1) NS1 protein induces apoptosis in human airway epithelial cells. *J Virol* [Internet] 2008 [Consultado 19 Mar 2024]; 82(6): 2741-2751. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.01712-07>
18. Nogales A, Martinez-Sobrido L, Topham DJ, Dediego ML. Modulation of innate immune responses by the Influenza A NS1 and PA-X proteins. *Viruses* [Internet]. 2018 [Consultado 18 Mar 2024]; 10(12): 708. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/v10120708>
19. Maurel M, Pozo F, Pérez-Gimeno G, Buda S, Sève N, Oroszi B, Hooiveld M, Gomez V, Domegan L, Martínez-Baz I, Ilić M, Carnahan AS, Mihai ME, Martínez A, Goerlitz L, Enouf V, Horváth JK, Dijkstra F, Rodrigues AP, Bennett C, Trobajo-Sanmartín C, Mlinarić I, Latorre-Margalef N, Ivanciuc A, Lopez A, Dürrwald R, Falchi A, Túri G, Meijer A, Melo A, O'Donnell J, Castilla J, Vučina VV, Hagey TS, Lazar M, Kaczmarek M, Bacci S, Kissling E. Influenza vaccine effectiveness in Europe: Results from the 2022–2023 VEBIS (Vaccine Effectiveness, Burden and Impact Studies) primary care multicentre study. *Influenza Other Respir Viruses* [Internet] 2024 [Consultado 19 Mar 2024]; 18(1): e13243. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/irv.13243>
20. Flu News Europe. Season overview [Internet] [Consultado 19 Mar 2024]. Disponible en: <https://flunewseurope.org/SeasonOverview>
21. ISCIII. Vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda en Atención Primaria (IRAs) y en Hospitales (IRAG) Gripe, COVID-19 y otros virus. 2023 (151). ES; 2023 [Consultado 19 Mar 2024]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Temporada_Gripe_2022-23.aspx
22. Orús A. Gripe: defunciones en España 2006-2022 [Internet]. ES: Statista; 2023 [Consultado 19 Mar 2024]. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/591437/numero-de-muertes-por-gripe-en-espana/>
23. Ministerio de Sanidad. Gripe aviar A(H5N1) en España [Internet]. ES; 2023 [Consultado 4 Abr 2024]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/gripeAviar/docs/20230906_ERR_Gripe_aviar.pdf
24. Plaza PI, Gamarra-Toledo V, Euguí JR, Lambertucci SA. Recent changes in patterns of mammal infection with highly pathogenic avian Influenza A(H5N1) virus worldwide. *Emerg Infect Dis*. 2024; 30(3): 444-452.
25. Moghadami M. A Narrative Review of Influenza: A Seasonal and Pandemic Disease. *Iran J Med Sci*. 2017; 42(1): 2–13.
26. Pruebas de diagnóstico rápido de influenza: Información para directores de laboratorios clínicos [Internet]. ES: CDC; 2019 [Consultado 19 Mar 2024]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidlab.htm>

27. López-Medrano F, Alfayate S, Carratalà J, Chamorro-Camazón J, Cordero E, Cruz-Cañete M, Fernández-Prada M, García-Cenoz M, Marcos MÁ, Melón S, Moreno-Millán N, Onieva-García MÁ, Lejarazu RO, Pérez-Martín JJ, Rodríguez-García J, Schwarz-Chavarri G, Tagarro-García A, van Esso-Arbolave D, Viasus D, Pumarola T. Executive summary – Diagnosis, treatment and prophylaxis of influenza virus infection – Consensus statement of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (SEIP), the Spanish Association of Vaccinology (AEV), the Spanish Society of Family and Community Medicine (SEMFYC) and the Spanish Society of Preventive Medicine, Public Health and Health Management (SEMPSPGS). *Aten Primaria* [Internet]. 2023 [Consultado 21 Mar 2024]; 55(6): 102629. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-executive-summary-diagnosis-treatment-S0212656723000628>
28. Singh PP, Sodhi KK, Bali AK, Shree P. Influenza A virus and its antiviral drug treatment options. *Medicine in Microecology* [Internet]. 2023 [Consultado 21 Mar 2024]; 16: 100083. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590097823000083>
29. Sedeyn K, Saelens X. New antibody-based prevention and treatment options for influenza. *Antiviral Res* [Internet]. 2019 [Consultado 26 Mar 2024]; 170: 104562. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104562>
30. Yasuhara A, Yamayoshi S, Kiso M, Sakai-Tagawa Y, Okuda M, Kawaoka Y. A broadly protective human monoclonal antibody targeting the sialidase activity of influenza A and B virus neuraminidases. *Nat Commun* [internet]. 2022 [Consultado 29 Mar 2024]; 13(1): 6602. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34521-0>
31. Vandervén HA, Kent SJ. Fc-mediated functions and the treatment of severe respiratory viral infections with passive immunotherapy - a balancing act. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [Consultado 29 Mar 2024]; 14: 1307398. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1307398>
32. Kumari R, Sharma SD, Kumar A, Ende Z, Mishina M, Wang Y, Falls Z, Samudrala R, Pohl J, Knight PR, Sambhara S. Antiviral Approaches against Influenza Virus. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2023; 36(1): e0004022. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/cmr.00040-22>
33. Historia de la gripe (influenza): línea cronológica de brotes y vacunas [Internet]. [Consultado 29 Mar 2024]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/history-disease-outbreaks-vaccine-timeline/flu>
34. La OMS publica la composición de la vacuna antigripal para el hemisferio norte 2023-2024, Vacunas. Asociación Española de Vacunología [Internet]. [Consultado 29 Mar 2024]. Disponible en: <https://vacunas.org/la-oms-publica-la-composicion-de-la-vacuna-antigripal-para-el-hemisferio-norte-2023-2024/>
35. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003-2023 [Internet]. 2023 [Consultado 14 Mar 2024]. Disponible en: [https://www.who.int/publications/m/item/cumulative-number-of-confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a\(h5n1\)-reported-to-who-2003-2022-5-jan-2023](https://www.who.int/publications/m/item/cumulative-number-of-confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a(h5n1)-reported-to-who-2003-2022-5-jan-2023)

36. de Jong MD, Bach VC, Phan TQ, Vo MH, Tran TT, Nguyen BH, Beld M, Le TP, Truong HK, Nguyen VV, Tran TH, Do QH, Farrar J. Fatal avian Influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *New England Journal of Medicine*. 2005; 352(7): 686–691.
37. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, Uprasertkul M, Boonnak K, Pittayawonganon C, Cox NJ, Zaki SR, Thawatsupha P, Chittaganpitch M, Khontong R, Simmerman JM, Chunsutthiwat S. Probable person-to-person transmission of avian Influenza A (H5N1). *New England Journal of Medicine*. 2005; 352(4): 333–340.
38. Chen X, Smith GJ, Zhou B, Qiu C, Wu WL, Li Y, Lu P, Duan L, Liu S, Yuan J, Yang G, Wang H, Cheng J, Jiang H, Peiris JS, Chen H, Yuen KY, Zhong N, Guan Y. Avian influenza A (H5N1) infection in a patient in China, 2006. *Influenza Other Respir Viruses*. 2007; 1(5–6): 207–213.
39. Yu H, Feng Z, Zhang X, Xiang N, Huai Y, Zhou L, Li Z, Xu C, Luo H, He J, Guan X, Yuan Z, Li Y, Xu L, Hong R, Liu X, Zhou X, Yin W, Zhang S, Shu Y, Wang M, Wang Y, Lee CK, Uyeki TM, Yang W. Human Influenza A (H5N1) cases, urban areas of people's Republic of China, 2005–2006. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13(7): 1061–1064.
40. Yu H, Gao Z, Feng Z, Shu Y, Xiang N, Zhou L, Huai Y, Feng L, Peng Z, Li Z, Xu C, Li J, Hu C, Li Q, Xu X, Liu X, Liu Z, Xu L, Chen Y, Luo H, Wei L, Zhang X, Xin J, Guo J, Wang Q, Yuan Z, Zhou L, Zhang K, Zhang W, Yang J, Zhong X, Xia S, Li L, Cheng J, Ma E, He P, Lee SS, Wang Y, Uyeki TM, Yang W. Clinical characteristics of 26 human cases of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus infection in China. *PLoS One* [Internet]. 2008 [Consultado 3 Abr 2024]; 3(8): e2985. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002985>
41. Zhang Z, Zhang J, Huang K, Li KS, Yuen KY, Guan Y, Chen H, Ng WF. Systemic infection of avian influenza A virus H5N1 subtype in humans. *Hum Pathol*. 2009; 40(5): 735–739.
42. Puthavathana P, Sangsiriwut K, Korkusol A, Pooruk P, Auewarakul P, Pittayawonganon C, Sutdan D, Kitphati R, Sawanpanyalert P, Phommasack B, Bounlu K, Ungchusak K. Avian Influenza Virus (H5N1) in human, Laos. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(1): 127–129.
43. Brooks WA, Alamgir ASM, Sultana R, Islam MS, Rahman M, Fry A, Shu B, Lindstrom S, Nahar K, Goswami D, Haider MS, Nahar S, Butler E, Hancock K, Donis RO, Davis CT, Zaman RU, Luby SP, Uyeki TM, Rahman M. Avian influenza virus A (H5N1), detected through routine surveillance, in child, Bangladesh. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(8): 1311–1313.
44. Gao R, Dong L, Dong J, Wen L, Zhang Y, Yu H, Feng Z, Chen M, Tan Y, Mo Z, Liu H, Fan Y, Li K, Li CK, Li D, Yang W, Shu Y. A systematic molecular pathology study of a laboratory confirmed H5N1 human case. *PLoS One* [Internet]. 2010 [Consultado 7 Abr 2024]; 5(10): e13315. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013315>
45. Zhang J, Geng X, Ma Y, Ruan S, Xu S, Liu L, Xu H, Yang G, Wang C, Liu C, Han X, Yu Q, Cheng H, Li Z. Fatal Avian Influenza (H5N1) infection in human, China. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16(11): 1799–1801.

46. Fox A, Horby P, Ha NH, Hoa LNM, Lam NT, Simmons C, Farrar J, Van Kinh N, Wertheim H. Influenza A H5N1 and HIV co-infection: Case report. BMC Infect Dis [Internet]. 2010 [Consultado 10 Abr 2024]; 10: 167. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-167>
47. Chea N, Yi SD, Rith S, Seng H, Ieng V, Penh C, Mardy S, Laurent D, Richner B, Sok T, Ly S, Kitsutani P, Asgari N, Roces MC, Buchy P, Tarantola A. Two clustered cases of confirmed influenza A(H5N1) virus infection, Cambodia, 2011. Eurosurveillance [Internet]. 2014 [Consultado 7 Abr 2024]; 19(25): 20839. Disponible en: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.25.20839>
48. Rajabali N, Lim T, Sokolowski C, Prevost JD, Lee EZ. Avian Influenza A (H5N1) infection with respiratory failure and meningoencephalitis in a canadian traveller. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. 2015; 26(4): 221–223.
49. Le T Van, Phan LT, Ly KHK, Nguyen LT, Nguyen HT, Ho NTT, Trinh TX, Tran Minh NN. Fatal Avian Influenza A (H5N1) infection in a 36-week pregnant woman survived by her newborn in Sóc Trăng Province, Vietnam, 2012. Influenza Other Respir Viruses. 2019; 13(3): 292–297.
50. Mak GCK, Kwan MYW, Mok CKP, Lo JYC, Peiris M, Leung CW. Influenza A (H5N1) virus infection in a child with encephalitis complicated by obstructive hydrocephalus. Clinical Infectious Diseases. 2018; 66(1): 136–139.
51. Oliver I, Roberts J, Brown CS, Byrne AMP, Mellon D, Hansen RDE, Banyard AC, James J, Donati M, Porter R, Ellis J, Cogdale J, Lackenby A, Chand M, Dabrera G, Brown IH, Zambon M. A case of avian influenza A(H5N1) in England, January 2022. Eurosurveillance [Internet]. 2022 [Consultado 10 Abr 2024]; 27(5): 2200061. Disponible en: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.5.2200061>
52. Potdar V, Brijwal M, Lodha R, Yadav P, Jadhav S, Choudhary ML, Choudhary A, Vipat V, Gupta N, Deorari AK, Dar L, Abraham P. Identification of human case of avian influenza A (H5N1) infection, India. Emerg Infect Dis. 2022; 28(6): 1269–1273.
53. Aznar E, Casas I, Praetorius AG, Ramos MJR, Pozo F, Moros MJS, García Rivera MV, Sánchez Sánchez A, García Villacieros E, Saravia G, Iglesias-Caballero M, Román Marcos E, García San Miguel L. Influenza A (H5N1) detection in two asymptomatic poultry farm workers in Spain, September to October 2022: suspected environmental contamination. Eurosurveillance [Internet]. 2023 [Consultado 11 Abr 2024]; 28(8): 2300107. Disponible en: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.8.2300107>
54. Castillo A, Fasce R, Parra B, Andrade W, Covarrubias P, Hueche A, Campano C, Tambley C, Rojas M, Araya M, Hernández F, Bustos P, Fernández J. The first case of human infection with H5N1 avian Influenza A virus in Chile. J Travel Med [Internet]. 2023 [Consultado 11 Abr 2024]; 30(5): taad083. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jtm/taad083>
55. Jin K, Dai Z, Shi P, Li Y, Zhu C. Severe pneumonia with co-infection of H5N1 and SARS-CoV-2: a case report. BMC Infect Dis [Internet]. 2024 [Consultado 11 Abr 2024]; 24(1): 31. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08901-w>