

## EVALUACIÓN RÁPIDA DE RIESGO

# Evaluación rápida del riesgo tras el primer caso humano por virus de la gripe aviar A (H10N3)

1 de septiembre de 2021

### Resumen de la situación y conclusiones

El 31 de mayo de 2021, la Comisión Nacional de Salud de la República Democrática de China notificó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) el primer caso confirmado descrito en humanos de infección por el virus de la gripe A (H10N3).

El caso residía en la ciudad de Zhenjiang, provincia de Jiangsu, donde previamente se había identificado la presencia de virus A (H10N3) en un mercado de aves. No se detectaron casos similares ni se aislaron virus en el entorno del paciente, por lo que se estima que una exposición accidental previa a aves infectadas haya sido la probable fuente de infección, aunque no consta un antecedente claro.

En Europa y a pesar del aumento en la circulación de virus de la gripe aviar durante la temporada 2020-2021, no se han detectado brotes aviares de A(H10N3). Sin embargo, el hecho de que habitualmente se comporte como virus de baja patogenicidad en aves hace que su presencia pueda pasar desapercibida y dificultar así su detección. Otros virus de la gripe aviar del subtipo H10 han causado casos humanos de manera esporádica en Egipto, Australia y China.

Las personas de mayor riesgo son aquellas en contacto directo con aves infectadas o con su entorno (trabajadores en granjas, veterinarios, etc.). En ellas, se recomienda el uso de equipos de protección individual, la vacunación anual frente a la gripe estacional y la formación para el reconocimiento de síntomas sugestivos que permitan la notificación temprana y la correcta y oportuna vigilancia de los posibles casos por parte de las autoridades sanitarias.

De acuerdo con la información disponible, el riesgo de introducción y transmisión en humanos en España se considera inexistente o muy bajo para la población general y muy bajo para los trabajadores de granjas avícolas en caso de que hubiera un brote en las aves, siempre que se respeten las medidas de protección personal. Aun cuando se presentase algún caso aislado, dado que la transmisión sería muy limitada, el impacto se considera que sería bajo.

## Justificación de la evaluación de riesgo

La gripe A (H10N3) es una infección causada por un virus de la influenza aviar de baja patogenicidad (IABP) que se ha aislado en diferentes especies de aves acuáticas alrededor del mundo con transmisión ocasional a aves domésticas y mamíferos. El hecho de que tenga un perfil de baja patogenicidad hace que su presencia sea más difícil de detectar.

En Europa, la temporada de gripe aviar 2020-2021 ha sido una de las más intensas que se recuerdan; no sólo con relación a la cantidad y magnitud de los brotes detectados, sino también en cuanto a la duración de la temporada epidémica, mucho más prolongada que en años previos (1).

El 31 de mayo de 2021, la Comisión Nacional de Salud de la República Democrática de China notificó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) el primer caso confirmado descrito en humanos de infección por el virus de la gripe A (H10N3)(2). Debido a que la aparición de cualquier nuevo subtipo de gripe humana se considera que posee potencial pandémico, resulta necesario realizar una evaluación del riesgo de transmisión del virus de la gripe A (H10N3) en humanos.

## Equipo CCAES y expertos consultados

Equipo CCAES en orden alfabético:

Béjar Serrano, Sergio; Fernández Balbuena, Sonia; Guzmán Herrador, Bernardo; Rivera Ariza, Silvia; Sierra Moros, María José; Simón Soria, Fernando; Suárez Rodríguez, Berta.

## Información del evento

### Descripción epidemiológica

El 31 de mayo de 2021, la Comisión Nacional de Salud de la República Democrática de China notificó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) el primer caso confirmado descrito en humanos de infección por el virus de la gripe A (H10N3)(2). Se trata de un varón de 41 años, trabajador en una fábrica de vidrio y residente en la ciudad de Zhenjiang, ubicada en la provincia de Jiangsu que, tras comenzar fiebre y náuseas el 23 de abril de 2021, fue ingresado en la unidad de cuidados intensivos de un hospital local en el que recibió tratamiento con antivirales y ECMO (oxigenación mediante membrana extracorpórea). Según la última información recibida, el paciente se encuentra estable.

El Centro Nacional de Gripe del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de China confirmó la presencia del subtipo H10N3 en las muestras recogidas (3). Las actividades realizadas por parte del Gobierno Chino fueron encaminadas a averiguar la posible fuente de infección, así como a reforzar las medidas de prevención y control: fortalecimiento de la vigilancia en el entorno del paciente, recogida de muestras y desinfección de posibles áreas de exposición y estudio de contactos cercanos; difusión de medidas de concienciación en la población sobre la importancia de evitar la exposición a aves enfermas o muertas y la necesidad de adoptar medidas de protección en caso de exposición de riesgo.

No se ha identificado una clara exposición a aves ni tampoco la presencia del virus en las muestras ambientales tomadas en el entorno laboral y residencial del caso. Tampoco se han notificado síntomas en ninguno de los contactos cercanos ni casos similares en la población local. En base a la evaluación realizada por parte de las autoridades chinas, se considera que, probablemente, se trata de un caso de gripe zoonótica originado a partir de una exposición incidental a aves.

### Investigación microbiológica

Las muestras del caso obtenidas mediante lavado broncoalveolar se enviaron al laboratorio del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de China el 28 de mayo de 2021, un mes después del inicio de los síntomas. Aquí se detectó ARN del virus de la gripe aviar H10N3, que se ha denominado A/Jiangsu/428/2021/H10N3 (3).

El análisis filogenético mostró que se trataba de un virus de baja patogenicidad en base a la secuencia de aminoácidos del sitio de escisión de la HA. Los genes que codificaban para HA y NA eran similares a los de otros virus A(H10N3) aislados previamente en aves. El resto de genes (PB2, NS, PB1, MP, PA y NP) presentaban alto grado de homología con virus del subtipo H9N2.

La secuencia genómica del virus aislado ha sido depositada en (GISAID Global Initiative on Sharing All Influenza Data).

## Información sobre la enfermedad

En España, las infecciones por el virus de la gripe están consideradas como Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO) tanto en el ámbito de la salud animal (RD 526/2014 del 20 de junio) (4) como en el de la salud humana (Orden 551/445/2015 de 9 de marzo, por la que se modifican los anexos I, II y III del RD 2210/1995 de 28 de diciembre) (5,6).

El virus de la gripe es un virus ARN perteneciente a la familia *Orthomyxoviridae*. Existen tres tipos de virus designados como A, B y C. El tipo A presenta varios subtipos en función de la antigenicidad de las glicoproteínas localizadas en la envoltura del virus, hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), de los que se han definido hasta el momento 18 tipos de HA y 11 de NA. El genoma de los virus gripales presenta una elevada tasa de mutación que ocasiona frecuentemente la aparición de nuevas variantes antigénicas en base a los procesos de: a) deriva antigénica, responsable de las epidemias estacionales; y b) cambios antigénicos mayores, que pueden dar lugar a nuevos virus con potencial pandémico en función de la capacidad que adquieran para atravesar la barrera interespecie, causar enfermedad y originar transmisión interpersonal. Sólo el virus de la gripe A es capaz de sufrir estos cambios antigénicos mayores. Los influenzavirus B no se dividen en subtipos, pero dos linajes genéticamente diferentes circulan actualmente entre seres humanos (Yamagata y Victoria). Los influenzavirus de tipo C están asociados a casos esporádicos de enfermedad leve en seres humanos y a mínimos brotes localizados, representando una carga de enfermedad mucho menor que los influenzavirus A y B (7)

Los subtipos de virus influenza A más extendidos entre seres humanos son los A (H3N2) y A (H1N1). Además, los seres humanos pueden infectarse con virus influenza que circulen en animales, principalmente entre aves o cerdos, de forma excepcional y esporádica. Entre los subtipos de virus de la gripe A de origen aviar que han infectado a seres humanos se encuentran: H5N1, H7N2, H7N7, H9N2, y otros más recientes como H5N8 y H5N6. Las infecciones humanas de origen zoonótico ocasionan, generalmente, infección asintomática o enfermedad leve con síntomas como conjuntivitis, síndrome gripal, etc.

Hace más de 50 años que se detectan subtipos de la gripe aviar H10 en aves acuáticas en diversas partes del mundo (8–10). De manera general, se consideran virus de baja patogenicidad (IABP) en aves, aunque algunos estudios han demostrado que algunas cepas pueden satisfacer los criterios definitorios de alta patogenicidad (IAAP) (11,12), entre ellas una perteneciente al subtipo H10N3 (12).

El hecho de que, habitualmente, se consideren como virus de IABP implica que su presencia en aves puede pasar desapercibida al cursar de manera asintomática, a no ser que exista un programa de vigilancia animal establecido. No obstante, diversos estudios han constatado la existencia de brotes por diversos subtipos H10Nx en diferentes aves domésticas a lo largo de las últimas décadas a lo largo del mundo (13–17) aunque el mayor número de detecciones se producen en China. Aquí se han aislado virus gripales H10N3, tanto en aves domésticas como procedentes de mercados públicos en la provincia de Fujian (12) en 2010, Hunan en 2012 (en las inmediaciones del lago Dongting) (18), en Yanzhou (provincia de Jiangsu) (19) y en diversos lugares de la provincia de Zhejiang (20).

De manera ocasional, se han descrito brotes puntuales por virus de la gripe H10Nx en mamíferos como focas en Dinamarca (21), visones en Suecia (22) y cerdos en China (23), aunque nunca se ha llegado a detectar circulación sostenida entre mamíferos.

La transmisión de subtipos H10Nx a humanos también se ha notificado de manera esporádica en los últimos 20 años, todos ellos relacionados claramente con exposición previa a aves. En total se han detectado 7 casos sintomáticos: 4 producidos por H10N7, 2 en 2004 en Egipto en dos niños de un año (24) y otros 2 confirmados en trabajadores de un matadero de aves en Australia (16), todos ellos con síntomas leves. Por su parte, el subtipo H10N8 dio lugar a 3 casos sin relación epidemiológica entre ellos en la provincia china de Jiangxi durante diciembre de 2013 y enero de 2014 (25,26), uno de los cuales falleció (25). En esta región también se había detectado circulación de H10N8 en diversos mercados de aves (27) Además, se ha encontrado evidencia serológica de infección asintomática por subtipos H10 en trabajadores en granjas de pavos en EEUU (28).

La justificación de esta evaluación rápida de riesgo es la notificación del primer caso humano por virus H10N3 y, por tanto, que la información disponible sobre la historia natural de la enfermedad es muy escasa. Si bien es altamente probable que la susceptibilidad inmune de la población sea muy elevada, no se han descrito casos de transmisión interhumana para los subtipos H10Nx. Por otro lado, el análisis genético del A (H10N3) pone en evidencia la existencia de recombinación genética con virus A (H9N2), que han demostrado sobradamente su capacidad patógena entre humanos (29). La amplia circulación de virus de la gripe aviar en China favorece la transmisión interespecie de aves a humanos y, con ello, la aparición de nuevos virus con potencial pandémico, lo que obliga a una estrecha vigilancia de este virus.

## Evaluación del riesgo para España

Este caso es el primero descrito en humanos por este subtipo. Si bien es cierto que no se tiene información de exposición previa a aves, la ausencia de casos entre los contactos cercanos, la negatividad de las muestras ambientales recogidas y el análisis genómico del virus orientan a que el contagio se haya producido tras una exposición accidental a aves infectadas.

La epidemiología de los virus de la gripe aviar A (H10N3) es, en gran parte, incierta. Habitualmente se comportan como virus de influenza aviar de baja patogenicidad, lo que favorece que su presencia pueda pasar desapercibida en ausencia de programas de vigilancia de aves establecidos.

En Europa, la temporada 2020-2021 ha sido una de las más intensas que se recuerdan en cuanto a magnitud y duración de la circulación de virus de la gripe aviar (1), aunque no se han detectado casos producidos por subtipos H10Nx. De momento, sólo se han detectado virus A (H10N3) en China y regiones vecinas.

La introducción de aves de corral desde China de forma legal es muy improbable debido al estricto control comercial establecido a nivel de la Unión Europea según el cual, entre otros, no se pueden importar animales vivos. Dado que las principales rutas migratorias no conectan dichos territorios, tampoco parece factible la entrada directa de aves infectadas a través de esta vía. No obstante, un mayor conocimiento sobre la extensión de la circulación de los subtipos H10N3 ayudaría a valorar este riesgo con mayor precisión.

Dado que los virus de la gripe aviar circulan de manera extensa, es posible que sigan produciéndose casos esporádicos en humanos, de este o de otros virus, en el futuro, lo que podría propiciar la aparición puntual de algún caso importado. Si esto se produjera, muy probablemente sería detectado a su llegada o poco después de la misma, más aun considerando el refuerzo actual de los controles sanitarios en fronteras en relación con la pandemia por SARS-CoV2. No obstante, la evidencia epidemiológica y microbiológica disponible actualmente sugiere que el virus de la gripe aviar A (H10N3) no ha adquirido la capacidad de transmitirse fácilmente entre personas, por lo que la posibilidad de que ocasionara casos secundarios sería muy baja.

Dado que el mayor riesgo transmisión se encuentra en relación al contacto estrecho con aves, el riesgo de exposición para la población general española se considera prácticamente **inexistente**. Si bien los trabajadores en granjas avícolas presentan un mayor riesgo de infección, la limitada expansión geográfica que actualmente presenta el virus A (H10N3) hace que el riesgo de exposición en España para este grupo que, en general, utiliza medidas de protección personal, sea considerado **muy bajo**.

Aunque a la vista de la evolución clínica del caso la enfermedad pueda cursar de forma grave, dado que la transmisión estaría muy limitada, el impacto potencial se considera **bajo**.

Para prevenir, detectar y controlar la aparición de casos de gripe aviar en humanos resulta esencial el desarrollo y mantenimiento de sistemas de vigilancia en salud pública, salud ambiental y salud laboral. En España se ha reforzado la vigilancia de gripe aviar a raíz de la detección de tres focos de influenza A (H5N8) en aves en 2020/2021 y el aumento de la circulación viral en toda Europa. Esto ha motivado la publicación de la Orden APA/19/2021, de 18 de enero, (30) en la que se amplían las zonas de especial riesgo y especial vigilancia. Además, en el contexto del “Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Gripe” (31) se ha elaborado un protocolo de actuación para trabajadores y personas expuestas a animales infectados por el virus de la gripe con potencial pandémico, en el que se especifican las medidas de prevención y protección

## Conclusiones y recomendaciones

### Conclusiones

- El conocimiento actual sobre el virus de la gripe A(H10N3) es muy escaso. La circulación simultánea de diferentes virus de la gripe favorece la recombinación genética y la aparición de nuevos subtipos capaces de saltar la barrera interespecie y transmitirse entre humanos. Esto conlleva la necesidad de evaluar y monitorizar estrechamente la situación de H10N3, especialmente en China, con objeto de evitar la expansión de virus con potencial pandémico.
- Aunque podría llegar a producirse algún caso humano importado en España, la probabilidad de que se produjeran casos secundarios se considera muy baja.

### Recomendaciones

- La presencia de síntomas respiratorios graves en personas con historia de viaje a zonas afectadas de China en días previos que hayan tenido contacto con aves debe poner en alerta a los profesionales sanitarios asistenciales y de laboratorio con objeto de garantizar la detección precoz de posibles casos de infección por virus de gripe aviar.
- La OMS no recomienda ninguna restricción en relación a los viajes internacionales. Se aconseja que los viajeros con destino a las provincias afectadas de China (no sólo por H10N3, sino también por subtipos diferentes) eviten el contacto directo con aves vivas, sus excrementos u otros residuos, así como las visitas a mercados de aves vivas. Además, deberán mantener en todo momento las medidas básicas de higiene como lavado de manos y uso de gel hidroalcohólico.
- En el contexto actual de aumento de circulación viral de gripe en explotaciones avícolas, se debe formar a los trabajadores expuestos a aves en materia de prevención de riesgos, proporcionarles equipos de protección individual y recomendar la vacunación frente a la gripe estacional.
- Debe reforzarse la coordinación entre los sistemas de vigilancia virológica, epidemiológica y clínica con el objetivo de detectar lo antes posible la aparición de virus de la gripe aviar con potencial pandémico y establecer las medidas de prevención y control adecuadas en función de la situación.

## Referencias

1. Adlhoch C, Fusaro A, Kuiken T, Niqueux E, Staubach C, Terregino C, et al. Avian influenza overview February – May 2020. *EFSA J.* 2020;18(6).
2. World Health Organization. Human infection with avian influenza A ( H10N3 ) – China . 2021..[https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/human-infection-with-avian-influenza-a\(h10n3\)-china](https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/human-infection-with-avian-influenza-a(h10n3)-china)
3. Wang Y, Niu S, Zhang B, Yang C, Zhou Z. The whole genome analysis for the first human infection with H10N3 influenza virus in China. *J Infect.* 2021; <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.06.021>
4. Ministerio de Agricultura y Medio Ambiente. Real Decreto 526/2014, de 20 de junio, por el que se establece la lista de las enfermedades de los animales de declaración obligatoria y se regula su notificación. *Boletín Oficial del Estado*, 10 julio 2014. 2014;167:54170–8.
5. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, relativos a la lista de enfermedades de declaración obligatoria. *BOE* . 2015;65(17 de marzo de 2015):24012–5.
6. Organización Mundial de la Salud. Reglamento Sanitario Internacional (2005), 3ª edición. WHO, Ginebra, 2005.
7. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. *Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.* 2013;256–73.
8. Kim HR, Lee YJ, Oem JK, Bae YC, Kang MS, Kang HM, et al. Characterization of H10 subtype avian influenza viruses isolated from wild birds in South Korea. *Vet Microbiol.* 2012;161(1–2):222–8.
9. Vijaykrishna D, Deng Y-M, Su YCF, Fourment M, Iannello P, Arzey GG, et al. The recent establishment of North American H10 lineage influenza viruses in Australian wild waterfowl and the evolution of Australian avian influenza viruses. *J Virol.* 2013 Sep;87(18):10182–9.
10. Mikami T, Izawa H, Kodama H, Onuma M, Sato A, Kobayashi S, et al. Isolation of ortho- and paramyxoviruses from migrating feral ducks in Hokkaido. *Brief Report. Arch Virol.* 1982;74(2–3):211–7.
11. Wood GW, Banks J, Strong I, Parsons G, Alexander DJ. An avian influenza virus of H10 subtype that is highly pathogenic for chickens, but lacks multiple basic amino acids at the haemagglutinin cleavage site. *Avian Pathol.* 1996;25(4):799–806.
12. Zhang M, Zhang X, Xu K, Teng Q, Liu Q, Li X, et al. Characterization of the pathogenesis of H10N3, H10N7, and H10N8 Subtype avian influenza viruses circulating in ducks. *Sci Rep.* 2016;6(April).



13. Karunakaran D, Hinshaw V, Poss P, Newman J, Halvorson D. Influenza A outbreaks in Minnesota turkeys due to subtype H10N7 and possible transmission by waterfowl. *Avian Dis.* 1983;27(2):357–66.
14. Woolcock PR, Shivaprasad HL, De Rosa M. Isolation of avian influenza virus (H10N7) from an emu (*Dromaius novaehollandiae*) with conjunctivitis and respiratory disease. *Avian Dis.* 2000;44(3):737–44.
15. Senne DA. Avian influenza in the Western Hemisphere including the Pacific Islands and Australia. *Avian Dis.* 2003;47(SPEC. ISS.):798–805.
16. Arzey GG, Kirkland PD, Arzey KE, Frost M, Maywood P, Conaty S, et al. Influenza virus a (H10N7) in chickens and poultry abattoir workers, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(5):814–6.
17. Abolnik C, Gerdes GH, Sinclair M, Ganzevoort BW, Kitching JP, Burger CE, et al. Phylogenetic analysis of influenza A viruses (H6N8, H1N8, H4N2, H9N2, H10N7) isolated from wild birds, ducks, and ostriches in South Africa from 2007 to 2009. *Avian Dis.* 2010;54(SUPPL. 1):313–22.
18. Deng G, Tan D, Shi J, Cui P, Jiang Y, Liu L, et al. Complex reassortment of multiple subtypes of avian influenza viruses in domestic ducks at the Dongting Lake Region of China. *J Virol.* 2013 Sep;87(17):9452–62.
19. Zhao G, Pan J, Gu X, Zhao K, Chen H, Chen S, et al. Prevalence of low pathogenic avian influenza virus in one live bird market in Eastern China from 2002-2011. *Avian Dis.* 2013 Mar;57(1):155–8.
20. Wu H, Yang F, Liu F, Peng X, Chen B, Cheng L, et al. Molecular characterization of H10 subtype avian influenza viruses isolated from poultry in Eastern China. *Arch Virol* 2019;164(1):159–79.
21. Krog JS, Hansen MS, Holm E, Hjulsager CK, Chriél M, Pedersen K, et al. Influenza A(H10N7) virus in dead harbor seals, Denmark. *Emerg Infect Dis.* 2015 Apr;21(4):684–7.
22. Englund L. Studies on influenza viruses H10N4 and H10N7 of avian origin in mink. *Vet Microbiol.* 2000 May;74(1–2):101–7.
23. Wang N, Zou W, Yang Y, Guo X, Hua Y, Zhang Q, et al. Complete genome sequence of an H10N5 avian influenza virus isolated from pigs in central China. *J Virol.* 2012 Dec;86(24):13865–6.
24. Organization PAH. Avian Influenza Virus A (H10N7) Circulating among Humans in Egypt. *Emerg Reemerging Infect Dis Reg Am.* 2004;2(18):2004.
25. Chen H, Yuan H, Gao R, Zhang J, Wang D, Xiong Y, et al. Clinical and epidemiological characteristics of a fatal case of avian influenza A H10N8 virus infection: A descriptive study. *Lancet [Internet].* 2014;383(9918):714–21.
26. World Health Organization. Influenza at the human-animal interface Summary and assessment as of 25 February 2014. (February 2014):5–8.

27. Ma C, Lam TT-Y, Chai Y, Wang J, Fan X, Hong W, et al. Emergence and Evolution of H10 Subtype Influenza Viruses in Poultry in China. *J Virol*. 2015;89(7):3534–41.
28. Kayali G, Ortiz EJ, Chorazy ML, Gray GC. Evidence of previous avian influenza infection among US Turkey workers. *Zoonoses Public Health*. 2010;57(4):265–72.
29. World Health Organization. Avian Influenza Weekly Update Number 797. 2021; [https://www.who.int/docs/default-source/wpro---documents/emergency/surveillance/avian-influenza/ai-20210618-rev.pdf?sfvrsn=30d65594\\_147](https://www.who.int/docs/default-source/wpro---documents/emergency/surveillance/avian-influenza/ai-20210618-rev.pdf?sfvrsn=30d65594_147)
30. Ministerio de Agricultura. Orden APA/19/2021, de 18 de enero, por la que se modifica la Orden APA/2442/2006, de 27 de julio, por la que se establecen medidas específicas de protección en relación con la influenza aviar. *Boletín Oficial del Estado*. 2021;4815–50.
31. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan nacional de preparación y respuesta ante una pandemia de gripe. 2005;