

DIA 11. MESA I. VRS, gripe y COVID

Moderadores: **Joaquín López-Contreras.** *Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona*
Àngels Orcau. *Epidemióloga. Fundación de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Barcelona.*

Infeción por VRS: cambio de paradigma y momento histórico

Antoni Soriano Arandes

Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias Pediátricas. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Infeción e Inmunidad en el paciente pediátrico. Vall d'Hebron Institut de Recerca.

Correspondencia:

Antoni Soriano

E-mail: tsorianoarandes@gmail.com

La introducción de nirsevimab¹, un nuevo anticuerpo monoclonal de vida media prolongada recomendado para prevenir las manifestaciones clínicas graves asociadas a la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS), ha representado un cambio de paradigma para los pediatras y otros profesionales sanitarios que año tras año se enfrentaban a la epidemia producida por este virus respiratorio, el más prevalente en la población infantil menor de doce meses en los meses de otoño-invierno. Cambio de paradigma es, según el filósofo Thomas Kuhn, aquel cambio de pensamiento sobre un ámbito en específico, con esquemas, reglas y normas totalmente nuevas. Además, no sólo se produce una alteración de los modelos teóricos que generan consenso científico, sino también un cambio en la visión global acerca de una determinada disciplina o ciencia. Parece que el resultado de la implementación de este anticuerpo monoclonal responde perfectamente a estas definiciones, una vez ha finalizado la temporada 2023-2024 en el Hemisferio Norte.

La administración de nirsevimab fue recomendada a nivel poblacional en cuatro países a escala mundial (España, Estados Unidos, Francia y Luxemburgo) durante la temporada 2023-2024. A fecha de hoy, ya se han podido realizar estimaciones de su efectividad e impacto en condiciones reales de uso, a partir de estudios observacionales. Hay resultados disponibles en Espa-

ña, Estados Unidos y Luxemburgo, la mayoría centrados en la efectividad e impacto frente a la enfermedad grave por VRS, el objetivo fundamental de la inmunización según la autorización de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)¹. Algunos estudios han podido estimar también la efectividad e impacto frente a los casos de VRS que precisan atención médica en atención primaria (AP), que representan anualmente una importante carga de morbilidad, además de costes sanitarios para los centros de salud, pero también sociales para las familias que tienen algún caso de bronquiolitis por VRS. En un estudio de cohortes retrospectivo basado en registros electrónicos, realizado en Cataluña, para el período de 1 de octubre de 2023 al 31 de enero de 2024, se incluyó a todos los bebés nacidos entre abril y septiembre de 2023 (nacidos antes de la temporada estacional para VRS). Se incluyeron dos cohortes, en función de si habían recibido o no nirsevimab, con un total de 26.525 bebés, de los cuáles 23.127 (87,2%) habían sido inmunizados. Se observó que una dosis de nirsevimab se asoció a una reducción significativa en bronquiolitis (48,1%; IC 95%: 42,4-53,3%), infecciones por VRS (68,9%; IC 95%: 51,7-80,0%) y neumonía viral (60,7%; IC 95%: 24,2-79,7%) atendidas en AP².

No obstante, la mayor parte de los estudios observacionales disponibles han estimado el efecto del nirsevimab en la reduc-

Tabla 1. Efectividad de la administración de nirsevimab para diferentes diagnósticos asociados a la infección por VRS en estudios publicados en España (AP: Atención Primaria; VRS: Virus respiratorio sincitial; UCI: unidad de cuidados intensivos).

Diagnóstico/resultado	Efectividad (IC 95%)			
	Cataluña ²	Comunidad Valenciana, Región de Murcia y Castilla-León ³	Navarra ⁴	Galicia ⁵
Infección por VRS en AP	68,9% (51,7%-80%)			
Bronquiolitis atendida en AP	48,1% (42,4%-53,3%)			
Neumonía viral en AP	60,7% (24,2%-79,7%)			
Visitas a urgencias hospitalarias	55,4% (48,4%-61,5%)		87,9% (70,3%-95,1%)	
Ingresos hospitalarios	87,6% (82,1%-91,4%)	70,2% (38,3%-88,5%) mediante el diseño de test-negativo 84,4% (76,8%-90,0%) mediante el diseño de cribado	88,7% (69,6%-95,8%)	82,0% (65,6%-90,2%)
Ingresos en UCI	90,1% (76,3%-95,9%)		85,9% (13,2%-97,7%)	86,9% (69,1%-94,2%) Para casos graves que requieren O ₂ suplementario

ción de hospitalización y de los casos graves de infección por VRS, así como su impacto en cuanto a casos graves prevenidos y fracción prevenida a nivel poblacional. Estudios realizados en Castilla y León³, Cataluña², Comunidad Foral de Navarra⁴, Comunidad Valenciana³, Galicia⁵ y Región de Murcia³, han estimado la efectividad de esta medida preventiva en diferentes poblaciones (Tabla 1). A nivel nacional, se estima que la administración de nirsevimab habría evitado entre 9.364 y 9.875 hospitalizaciones en menores de doce meses y una reducción del 74-75% respecto a las que se habrían producido en ausencia de la estrategia de inmunización comparando las temporadas 2022-2023 y 2023-2024 (desde la semana 40/2023 hasta la semana 8/2024) (datos no publicados en revisión). Otros países como Luxemburgo y Estados Unidos también han estimado el impacto y la efectividad respectivamente.

Bibliografía

1. European Medicines Agency (EMA). Beyfortus (nirsevimab) [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus>
2. Coma E, Martínez-Marcos M, Hermosilla E, *et al.* Effectiveness of Nirsevimab Immunoprophylaxis Against Respiratory Syncytial Virus-Related Outcomes in Hospital and Primary Care Settings: A Retrospective Cohort Study in Infants in Catalonia (Spain). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4749763> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4749763>.
3. López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, Mira-Iglesias A, *et al.* Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024. *Eurosurveillance*. 2024;29(6):2400046.
4. Ezpeleta G, Navascués A, Viguria N, Herranz-Aguirre M, Juan Belloc SE, Gimeno Ballester J, *et al.* Effectiveness of Nirsevimab Immunoprophylaxis Administered at Birth to Prevent Infant Hospitalisation for Respiratory Syncytial Virus Infection: A Population-Based Cohort Study. *Vaccines*. abril de 2024;12(4):383.
5. Ares-Gomez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI, *et al.* Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *Lancet Infect Dis*. 2024 Apr 30:S1473-3099(24)00215-9. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00215-9.

La gripe

Cristina Rius Gibert

Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona.

Correspondencia:

Cristina Rius

E-mail: crius@aspb.cat

La gripe es una infección respiratoria aguda causada por virus de la Familia *Orthomyxoviridae*. La enfermedad cursa con inicio súbito de fiebre, tos, odinofagia, artromialgias y astenia. La mayoría de las personas se recuperan por sí solas rápidamente. Las medidas higiénicas y la vacunación son la mejor manera de prevenir la enfermedad, siendo la vacunación una herramienta muy eficaz para prevenir casos graves y muertes.

En el mundo, cada año se producen unos mil millones de casos de gripe estacional; de ellos, entre tres y cinco millones son graves. La enfermedad causa entre 290 000 y 650 000 muertes respiratorias al año.

El virus de la gripe es un virus ARN del que existen 4 tipos designados como A, B, C y D. Los tipos A y B son los responsables de las epidemias estacionales de cada invierno y hasta ahora, solo los virus de tipo A han causado pandemias globales. De la gripe A, actualmente circulan entre los seres humanos los subtipos H1N1 y H3N2.

Los virus gripales presentan una elevada tasa de mutación genómica que ocasiona la aparición de nuevas variantes antigénicas. Los dos cambios antigénicos fundamentales son: Deriva antigénica (*antigenic drift*) por la acumulación de mutaciones puntuales; y Cambios antigénicos (*antigenic shift*) cambios mayores que dan lugar a nuevos virus con potencial pandémico.

La aparición de virus con potencial pandémico ha ocurrido en varias ocasiones a lo largo del siglo XX.

La primera gran pandemia del siglo XX es la llamada Gripe Española. El conocimiento exacto de su inicio, su magnitud y su impacto es incierto ya que en ese momento el mundo se encontraba en la fase terminal y más aguda de la Primera Guerra Mundial por lo que todos los países ocultaban el estado de afectación de sus tropas y de la población como una herramienta de desinformación. La epidemia se extendió por el mundo en 3 ondas de distinta intensidad des de mayo de 1918 hasta junio de 1919. La gripe afectó mayoritariamente a adultos jóvenes, de 20

a 40 años, que experimentaron también una elevada mortalidad. De manera global hay diversas estimaciones que abarcan des de los 50 millones hasta los 100 millones de muertes.

En febrero 1957 apareció un nuevo virus de la gripe A, el H2N2, procedente de Asia que dio lugar a una nueva pandemia, la llamada gripe asiática. La epidemia afectó principalmente a niños, escolares, adolescentes y adultos jóvenes, coincidiendo con el inicio escolar tras el verano, registrándose uno de los picos más pronunciados en octubre de 1957. La cantidad estimada de muertes fue de alrededor de un millón cien mil personas a nivel mundial. El impacto fue menor de lo esperado debido a la disponibilidad de antibióticos y al conocimiento que ya tenía del virus por lo que se dispuso de una vacuna en muy poco tiempo.

En el año 1968 fue aislado un nuevo virus de la gripe A, el H3N2, en Hong Kong en el curso de una epidemia de una enfermedad respiratoria aguda. La nueva pandemia se llamó gripe de Hong Kong. La distribución de esta pandemia fue parecida a la anterior. La pandemia registró 4 ondas en 4 años, desde 1968 a 1971. La mortalidad asociada a la pandemia fue alta en Estados Unidos mientras que en Europa se consideró baja.

Ya en el siglo XXI, en abril de 2009 se registró el primer caso de infección humana por un virus A (H1N1) de origen porcino. Esta fue la última pandemia registrada, la gripe porcina o gripe nueva. En poco menos de 2 meses el virus se estaba propagando por todo el mundo. El pico máximo se alcanzó en otoño junto con el inicio de la vacunación. En Julio de 2010 la OMS anunció el fin de la pandemia de gripe H1N1 2009. La pandemia afectó principalmente a niños y a adultos jóvenes, aunque la mayor tasa de ingresos hospitalarios se registró en mayores de 65 años. La mayor tasa de mortalidad se produjo en adultos de 20 a 50 años, sin embargo, la mayor letalidad se registró en mayores de 50 años.

Así pues, del estudio de las pandemias pasadas podemos llegar a diversas conclusiones que son similares en todas ellas y que las diferencian de la gripe estacional: diseminación en

primavera-verano en el hemisferio norte; rápida diseminación por todo el mundo; morbimortalidad elevada mayoritariamente de adultos jóvenes; introducción de cambios en la circulación de los virus de gripe estacional.

No podemos predecir cuándo habrá una pandemia en el futuro y mucho menos cómo y dónde aparecerá. Lo que sí sabemos es que una pandemia de gripe se producirá cuando surja un virus de gripe con la capacidad de causar una transmisión humana sostenida, y con una población humana con poca o ninguna inmunidad frente al virus. Desconocemos si los virus de la gripe que circulan actualmente, humanos, porcinos o aviares, darán lugar la siguiente pandemia. Sin embargo, la diversidad de virus zoonóticos de la gripe que han causado infecciones hu-

manas requiere una vigilancia reforzada tanto en las poblaciones animales como en las humanas, una investigación exhaustiva de cada infección zoonótica y una planificación de la preparación de la pandemia.

Bibliografía recomendada

- Fineberg HV. Pandemic Preparedness and Response. Lessons from the H1N1 Influenza of 2009D. *N Engl J Med.* 2014;370;14.
- Reid AH, Taubenberger JK, Fanning T. The 1918 Spanish influenza: integrating history and biology. *Microbes Infect.* 2001;3:81-7.
- World Health Organization. Evolution of a pandemic: A(H1N1) 2009, April 2009 – August 2010 2nd ed. Geneva 2013.

Situación actual de la gripe aviar a nivel mundial

Natàlia Majó Masferrer

Profesora titular del Departamento de Sanidad y Anatomía Animales de la Universitat Autònoma de Barcelona. Directora del Centre de Recerca en Sanitat Animal (CRESA) del Instituto de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries (IRTA).

Correspondencia:

Natalia Majó

E-mail: natalia.majo@irta.cat

La influenza aviar (IA) o “gripe aviar” es una enfermedad viral aguda que afecta a las aves de corral y está causada por virus de la influenza A. Las aves silvestres, como las de los órdenes anseriformes (patos, gansos, etc.) y charadriiformes (gaviotas, charranes, etc.) pueden portar y propagar el virus de forma asintomática, mientras que las aves domésticas pueden desarrollar una enfermedad sistémica y letal. Estos virus se clasifican además como de baja o alta patogenicidad, lo que indica su capacidad para producir enfermedad en las aves. Clásicamente, los virus de la influenza aviar de baja patogenicidad (LPAIV, del inglés *Low Pathogenicity Avian Influenza Virus*) eran comunes en las aves silvestres de todo el mundo. En la mayoría de los casos, estos virus no causaban signos de infección, pero algunas cepas, especialmente las de los subtipos H5 y H7, podían mutar y volverse altamente patógenas (HPAIV, del inglés *Highly Pathogenicity*

Avian Influenza Virus) causando altas mortalidades en granjas avícolas (Swayne *et al.*, 2020). Esta situación ha cambiado en los últimos años, y las cepas H5 que circulan actualmente no sólo están ampliando el rango de aves y mamíferos salvajes, así como también de mamíferos domésticos que podrían infectar, sino que también se comportan como altamente letales en estas especies (Waldenström *et al.*, 2022; FAO, 2023).

Esta dinámica de expansión territorial de esta enfermedad es debida a la aparición, a finales de los años noventa, de la cepa HPAI H5N1 en China. El virus HPAI H5N1, linaje Goose/Guangdong (gs/Gd), surgió en 1996, causando grandes mortalidades en aves silvestres en Asia y también afectación a humanos, con 19 casos reportados. Posteriormente, y a través de aves migratorias llegó a Europa y empezó a circular de forma masiva y a diversificarse en más de diez clados filogenéticos que, a su vez, se recombinaron

con cepas LPAIV circulantes en Europa. En la última década, el clado 2 y más concretamente el 2.3.4.4.b, ha emergido como el clado predominante, causando grandes episodios de mortalidad tanto en aves silvestres como domésticas en Asia, Europa, África y últimamente también en las Américas. Más recientemente, desde finales del 2021, los virus H5N1 circulantes, aún pertenecientes al clado H5 2.3.4.4.b, no solo están expandiendo el rango de aves silvestres que afectan, sino que también ha causado importantes episodios de mortalidad en mamíferos silvestres terrestres y marinos.

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), en colaboración con el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC), el laboratorio de referencia de la UE (EURL) sobre influenza aviar y las autoridades de los Estados miembros afectados, publica informes de vigilancia trimestrales basados en notificaciones oficiales de brotes de países y datos adicionales proporcionados por los Estados miembros afectados, sobre la IA en Europa y a nivel global. En el último informe trimestral, de diciembre de 2023 y a marzo de 2024, se reportaron brotes de HPAI A(H5) en aves domésticas (227) y salvajes (414) en 26 países de Europa. En comparación con años anteriores, el número total de detecciones del virus HPAI en aves fue significativamente menor, entre otras razones, posiblemente debido a algún nivel de inmunidad en grupos de especies de aves salvajes previamente afectadas, lo que resultó en una reducción de la contaminación del medio ambiente y una composición diferente de los genotipos A (H5N1) circulantes. Con respecto a los mamíferos silvestres, se siguen detectando durante los últimos meses, casos aislados en Europa en lince, nutrias o focas, posiblemente por contacto o ingestión de aves enfermas o muertas. Pero la mayor afectación de mamíferos, se describió en Sudamérica, con mortalidades nunca vistas de elefantes y leones marinos en las costas de Brasil, Uruguay y Argentina a finales del 2023. En estos episodios de mortalidad no se descarta la transmisión entre individuos de la misma especie, lo que podría suponer una cierta adaptación del virus a los mamíferos.

Además, dos hechos ocurridos recientemente, han incrementado la preocupación de la comunidad científica y de las autoridades sanitarias y medioambientales respecto a este virus. En primer lugar, la detección a inicios del 2024, y por primera vez en la historia, de infección con H5N1 en la Antártida, concretamente en págalos antárticos. Por otro lado, el brote que está habiendo en granjas de vacas lecheras en Estados Unidos desde marzo de este año, con 36 granjas afectadas en 9 estados. Hasta el momento, no se había descrito infección por virus de gripe aviar en ruminantes, por lo que estos casos representan un salto muy significativo en la adaptación del virus a mamíferos.

En estos casos, la vía de transmisión entre vacas de una misma granja se está aún dilucidando, aunque parece que la transmisión a través de las máquinas de ordeño sería una de las hipótesis más plausibles dada la gran cantidad de virus infectivo que se ha encontrado en la leche. También cabe mencionar que a principios del brote hubo una infección por H5N1 detectada en un granjero que presentó una conjuntivitis leve.

Respecto a las infecciones humanas por los virus de la IA son poco comunes, pero han ocurrido esporádicamente en muchos países, generalmente después de exposiciones sin protección (por ejemplo, no usar protección respiratoria u ocular) a aves de corral infectadas o ambientes contaminados con virus. Desde el 2003, más de 20 países han notificado a la OMS más de 860 infecciones humanas por el virus de la gripe aviar H5N1, siendo la mayoría de los casos entre el 2003 y el 2015 en países donde el virus se encontraba endémico en aves domésticas, como Egipto y el sureste asiático (Indonesia, Vietnam o Laos) y el contacto entre estas y los humanos es habitualmente estrecho.

Tras la infección con virus de IA, la gama de síntomas y gravedad de la enfermedad en personas es altamente variable, desde asintomática, en la mayoría de los casos, a letal, en casos de personas con procesos patológicos concomitantes o que han estado expuestas de forma estrecha y por un período de tiempo proCDC (Centre for Disease Control and Prevention) a aves de corral enfermas y muertas, especialmente en entornos domésticos, así como en ambientes contaminados o a mercados de aves vivas. La enfermedad clínica asociada con infecciones humanas por el virus de la IA no necesariamente se correlaciona con la patogenicidad del virus en aves infectadas. Por otro lado, el contagio entre personas de los virus de IA es limitado, aunque se ha sospechado en algunos brotes sobre todo en países asiáticos, como China (2007, H5N1 y 2013, H7N9), Tailandia (2004, H5N1) o Indonesia (2005, 2006, H5N1). La mayoría de los casos notificados de probable contagio entre humanos se ha producido hasta el momento entre familiares de sangre después de la exposición prolongada y estrecha sin protección dentro del hogar a un familiar sintomático o después de la exposición prolongada, cercana y sin protección a un familiar muy enfermo en el hospital.

En definitiva, la situación actual de la cepa H5N1 supone la mayor epidemia de gripe aviar desde que se conoce este virus, tanto por su expansión territorial como por la diversidad de especies animales afectadas. En especial, la circulación de virus en el medio natural supone un riesgo mayúsculo que convierte esta enfermedad vírica en un problema no únicamente para la industria avícola, sino también para preservación de la biodiversidad y, en última instancia, también de salud pública.

Bibliografía recomendada

- CDC (Centre for Disease Prevention and Control). H5N1 Bird Flu: Current situation summary. <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/avian-flu-summary.htm>.
 - EFSA (European Food Safety Authority), ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), EURL (European Union Reference Laboratory for Avian Influenza), Fusaro A, Gonzales JL, Kuiken T, Mirinavičiūtė G, Niqueux É, Ståhl K, Staubach C, Svartström O, Terregino C, Willgert K, Baldinelli F, Delacourt R, Georganas A, dKohnle L, 2024. Scientific report: Avian influenza overview December 2023–March 2024. *EFSA Journal* 2024;22(3):8754,69pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2024.8754>.
 - Swayne DE, Suarez DL, Sims DL. Influenza. In: *Diseases of Poultry* 14th edition. 2020; p 210-56.
 - Waldenström J, van Toor M, Lewis N, Lopes S, Javakhishvili Z, Muzika D, *et al.* Active wild bird surveillance of avian influenza viruses, a report. EFSA supporting publication 2022;19(12):EN-7791. 51 pp. [doi:10.2903/sp.efsa.2022.EN-7791](https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2022.EN-7791)
-