

Refuerzo de las medidas de prevención y actuación ante la pandemia de gripe

Rev Pediatr Aten Primaria. 2005;7:519-528

58ª Asamblea de la Organización Mundial de la Salud (A58/13)^{1,2}, 7 de abril de 2005

1. En la resolución WHA56.19 la Asamblea expresó su preocupación sobre la falta de prevención general para afrontar una pandemia de gripe. La resolución recomienda encarecidamente a los Estados miembros, elaborar y poner en marcha planes nacionales de actuación, y solicita al Director General que continúe liderando la prevención frente a la pandemia, especialmente reforzando la vigilancia global de la gripe.

2. Desde enero de 2004 ciertos hechos que afectan tanto a la salud de las perso-

nas como a la de los animales han llevado al mundo a la situación más cercana a una pandemia de gripe de lo que había estado nunca desde 1968. Mientras que las pasadas pandemias se declararon siempre por una explosión de casos, los hechos ocurridos en 2004, apoyados por una eficaz vigilancia epidemiológica y virológica, han supuesto para el mundo un aviso sin precedentes de que la pandemia puede ser inminente. Igualmente, han supuesto una oportunidad sin precedentes de intensificar las medidas de prevención para afrontarla.

3. El constante cambio en la naturaleza de los virus de la gripe hace imposible las predicciones precisas sobre el momento de la aparición de pandemias, la cepa causante, su gravedad y el impacto internacional de la enfermedad. Las condiciones que favorecen la emergencia de un virus pandémico son, sin embargo, bien conocidas, y cada vez lo

¹Documento original disponible en www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58/A58_13-sp.pdf

²El Ministerio de Sanidad, a través de la Dirección General de Salud Pública, ha publicado el 20 de junio de 2005 un plan nacional de actuación que se puede consultar en formato pdf (395 KB) en www.msc.es/Diseno/enfermedades/Lesiones/enfermedades_transmisibles.htm

son más. Por ello es prudente para todos los países, apoyados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el poner en marcha o intensificar planes de actuación con carácter de urgencia.

La amenaza de pandemia

4. La inquietud sobre que el inicio de una pandemia de gripe pudiera ser inminente comenzó en enero del 2004, cuando Tailandia y Vietnam informaron de su primer caso de gripe aviar en humanos, causada por la cepa H5N1 del *Influenzavirus A*. Esos casos fueron directamente vinculados al brote sin precedentes históricos de la gripe aviar H5N1 altamente patógeno para las aves de corral que empezó en 2003 y rápidamente afectó a 8 países asiáticos (Camboya, China, Indonesia, Japón, Laos, República de Corea, Tailandia y Vietnam); se cumplían todos los prerequisites para el comienzo de una pandemia excepto uno: la transmisión eficiente entre los seres humanos.

5. Hubo tres oleadas de ataque de gripe aviar. La diseminación inicial entre aves de corral, que supuso la muerte o sacrificio de más de 120 millones de aves, se acompañó de 35 casos en humanos, de los cuales 24 fueron mortales. Los casos humanos sólo se dieron en Tailandia y Vietnam, desde enero a

marzo de 2004. Las investigaciones epidemiológicas, dirigidas con apoyo de la OMS, asociaron la mayoría de los casos humanos al contacto directo con aves domésticas enfermas, criadas para consumo familiar y no a las aves agrupadas en granjas para uso comercial.

6. En la mayoría de los países se iniciaron masivos esfuerzos de control con la finalidad de eliminar el virus del huésped aviar. Los mayores brotes entre aves de corral en Tailandia y Vietnam declinaron rápidamente a comienzos de marzo del 2004. Sin embargo, tras un breve paréntesis, la actividad de la enfermedad comenzó a aumentar en julio, con informes de nuevos brotes en Camboya, China, Indonesia, Tailandia y Vietnam. En agosto se detectó el primer brote en Malasia. Aunque el número de aves afectadas había sido mucho menor en esta segunda onda epidémica (menos de un millón), de nuevo había casos humanos. Desde agosto hasta octubre se informó de 9 casos (cinco en Tailandia y cuatro en Vietnam), ocho de ellos mortales.

7. La tercera onda de gripe aviar comenzó en diciembre de 2004 en Tailandia y Vietnam, detectándose brotes también en Camboya, Corea e Indonesia. Camboya informó de su primer caso humano (fatal), a primeros de febrero de 2005. Hacia mediados de marzo de

2005, Vietnam había declarado 24 casos humanos en esta tercera ola, de los cuales 15 fueron mortales.

8. Hacia mediados de marzo de 2005, el virus H5N1 había causado 74 casos confirmados en humanos, 49 de ellos mortales. Entre todos estos casos había dos características llamativas: la abrumadora concentración de casos en niños y adultos jóvenes previamente sanos y la elevadísima letalidad. Aún no hay explicación para esta infrecuente forma de presentación de la enfermedad. Tampoco es posible calcular la tasa de letalidad, pues se sabe que hay casos de infección leve o asintomática, que escapan a la detección y no se han hecho estudios sistemáticos poblacionales para estimar la incidencia de infección en la población de riesgo. Por otra parte, investigaciones recientes han demostrado que puede ocurrir enfermedad grave en ausencia de síntomas respiratorios lo que incrementa el riesgo de que algunos casos hayan sido ignorados lo que hace pensar que la carga de la enfermedad puede ser mayor que la indicada por los casos declarados.

Evolución de la amenaza

9. Aunque la segunda y la tercera ola de brotes epidémicos han sido mucho menos notables en cuanto al número

tanto de humanos como de animales afectados, ambas han mostrado varios rasgos inusuales. Confirmado por los hallazgos de recientes estudios epidemiológicos y virológicos, estos rasgos sugieren que el virus puede estar evolucionando de modo que cada vez es más propicio al comienzo de una pandemia.

10. Las pruebas indican que el virus H5N1 es actualmente endémico en zonas de Asia y ha establecido un nicho ecológico permanente en las aves de corral. El riesgo de que haya más casos humanos va a continuar, así como las oportunidades de emergencia de un virus pandémico. Los estudios que comparan muestras de virus a lo largo del tiempo demuestran que las cepas del H5N1 son cada vez más patógenas para las aves de corral, y actualmente son más resistentes que en el pasado, sobreviviendo varios días en el medio ambiente. Además, las pruebas sugieren que el virus está extendiendo su gama de posibles huéspedes a los mamíferos. Por ejemplo, se ha visto recientemente que el virus causa enfermedad grave y decesos en varias especies, incluidos tigres (pantera tigris) en cautividad y se ha infectado de modo experimental a gatos que previamente se creían inmunes a la enfermedad causada por cualquier virus influenza A.

11. Otro hallazgo imprevisto es la detección de virus H5N1 altamente patógeno en aves migratorias. Las aves acuáticas salvajes son el reservorio natural de todos los virus influenza A e históricamente han sido las portadoras de estos virus, en equilibrio evolutivo, sin mostrar síntomas ni morir por su ataque. Recientemente, se ha observado que hay patos domésticos asintomáticos que excretan virus H5N1 altamente patógenos lo que sugiere un importante papel, aunque silente, en el mantenimiento de la transmisión. Como estos patos pueden excretar grandes cantidades de virus letal sin el signo de alarma de una enfermedad evidente, es difícil explicar a los residentes en áreas rurales como evitar la exposición. El papel del pato doméstico como reservorio silente del virus H5N1 puede ayudar a explicar por qué varios casos humanos recientes podían no haber tenido contacto con pollos enfermos.

12. La actual concentración de brotes de gripe aviar en pollos en áreas rurales, donde en la mayoría de los hogares se crían pequeñas bandadas de aves fuera de control y pollos y patos se mezclan libremente, es de particular interés, sobre todo cuando estos hogares dependen de las aves para su subsistencia. Estos brotes pueden no ser detectados, son difíciles de controlar y aumentan la pro-

babilidad de exposición humana, lo que puede ocurrir si los niños juegan en las mismas áreas en que están las aves o si las familias matan estas aves para su propio consumo.

13. La investigación de los últimos casos en Vietnam sugieren algunos patrones nuevos de infección como agrupación de casos que posiblemente impliquen transmisión interhumana aunque limitada, casos en pacientes más mayores con infección leve o asintomática, el primer caso en personal sanitario y el primer caso en un agricultor. La mayoría de estas novedades han ocurrido en la misma provincia al norte del país.

Evaluación de la amenaza

14. Vistos en conjunto, estos cambios en la ecología de la enfermedad y en el comportamiento del virus han generado muchas oportunidades de emergencia de un virus pandémico, tanto después de un suceso fortuito en el que se intercambia material genético entre los virus aviar y humano durante la coinfección de un ser humano o de un cerdo, o mediante un proceso mas gradual de mutación adaptativa. Nadie puede predecir cómo va a evolucionar la actual situación. Los expertos están de acuerdo, sin embargo, en que el virus H5N1 ha demostrado un considerable potencial pandémico. Con

este virus, ya endémico en las aves, la probabilidad de que esta posibilidad se cumpla va en aumento.

15. De las tres pandemias del siglo pasado, las que comenzaron en 1957 y en 1968 causaron gran número de casos y una mortalidad asociada estimada en más de tres millones de defunciones, la mayoría en gente muy joven, ancianos y portadores de enfermedades crónicas. Mucho peor fue la pandemia de 1918, que probablemente causó 40 millones de muertos, la mayoría en personas de 15 a 35 años de edad. Las razones de esta extraordinaria letalidad no han sido bien comprendidas.

16. La situación presente puede parecerse a la que condujo a la pandemia de 1918. La similitud entre los virus H5N1 y el "1918" es sugerida por la gradual adaptación de un virus aviar a un virus humano (*human-like*), la gravedad de la enfermedad, su preferencia por población joven y sana y la frecuencia de neumonía viral primaria además de las neumonías bacterianas secundarias (que responden a los antibióticos). Debemos recordar sin embargo, que un virus de la gripe aviar probablemente puede perder patogenicidad cuando adquiere una mayor facilidad para transmitirse, necesaria para prender la mecha de una pandemia. Más relevante para los planes de

prevención es el hecho de que probablemente ningún virus del subtipo H5 ha circulado nunca entre seres humanos y con toda seguridad nunca durante la vida de la población actual del mundo; la vulnerabilidad de la población a un virus H5N1-*like* pandémico es universal.

17. Los expertos consideran la gripe pandémica como una de las emergencias de salud pública mundial más importantes causadas por un patógeno natural. Si bien la cronología de este suceso no puede predecirse, la rápida diseminación internacional es segura una vez aparezca un virus con las características apropiadas. Históricamente, las pandemias han viajado a lo largo de las rutas de navegación, completando la diseminación mundial en seis a ocho meses. Como se ha demostrado con el síndrome agudo respiratorio grave (SARS), la diseminación a través de las rutas de los vuelos internacionales pueden acortar considerablemente este plazo. La velocidad de diseminación puede no afectar directamente a la mortalidad, pero puede comprometer la capacidad de respuesta cuando muchos lugares del mundo experimenten brotes casi simultáneos. La mayoría de las intervenciones de Salud Pública que han tenido éxito en el control de SARS pueden no ser efectivas contra una enfermedad que es mucho

más contagiosa, tiene un periodo de incubación más corto y puede ser contagiosa antes del comienzo de los síntomas. Además de causar una avalancha de casos que necesitan atención sanitaria, un contagio tan rápido, resulta típicamente en la inutilización de un gran número de trabajadores sanitarios y de otros servicios esenciales, víctimas también de la enfermedad. Los resultados de esta desorganización social y económica pueden ser enormes en el mundo actual estrechamente interconectado e interdependiente. Por todas estas razones no se debe escatimar ningún esfuerzo para sacar ventaja de la oportunidad única que se presenta para intensificar los planes de prevención y actuación.

18. En mayo de 2004, los tres objetivos complementarios para una respuesta de salud pública internacional se consideró que eran: impedir una pandemia, controlar los brotes humanos y prevenir su posterior diseminación y dirigir la investigación necesaria para mejorar los planes de prevención y reacción, incluyendo el desarrollo inmediato de una vacuna contra el virus pandémico. La evolución subsecuente de los acontecimientos ha obligado a reconsiderar estos tres objetivos.

19. Las perspectivas de impedir el desarrollo de una pandemia inicialmente

dependían de la eliminación del virus de su reservorio animal. A pesar de los masivos esfuerzos de control, los brotes en las aves continúan. Las investigaciones de campo de los casos recientes indican que los granjeros de las áreas rurales y sus familias son el grupo de riesgo más importante. Los gobiernos de los países afectados deben hacer llegar a estas poblaciones información sobre prácticas agropecuarias apropiadas y sobre cómo evitar comportamientos de riesgo. Los investigadores han encontrado relación de algunos casos con la práctica, común entre los granjeros rurales, de matar y comer las aves cuando en una bandada hay aves enfermas o comienzan a morir por la enfermedad. La detección rápida y la eliminación segura de las aves infectadas siguen siendo esenciales. Las oportunidades para tratar eficazmente a los pacientes se ven reducidas por la tendencia de los casos a ser detectados tardíamente en el curso de la enfermedad. El trabajo en el desarrollo de una vacuna contra un virus pandémico va avanzando, pero no con la velocidad apropiada a la urgencia de la situación.

Medidas de prevención

20. Las vacunas son la intervención más importante para prevenir la gripe y reducir sus consecuencias sobre la salud

durante una pandemia. En noviembre de 2004, la OMS convocó una reunión para tantear la manera de acelerar el desarrollo de una vacuna contra el virus pandémico. Estuvieron representados todos los mayores fabricantes de vacunas. La reunión trató específicamente de lo que tenía que hacer la industria, las autoridades reguladoras, los gobiernos y la propia OMS para que las vacunas estuvieran rápidamente disponibles y en la mayor cantidad posible.

21. Varios fabricantes se comprometieron al desarrollo de una vacuna contra un virus pandémico, y a diversificar las estrategias a seguir, tanto a corto como a largo plazo. Como casi todos los años se producen vacunas nuevas para los virus de esa temporada, los pasos necesarios para el desarrollo de una vacuna y sus licencias y producción son familiares tanto a las agencias reguladoras como a la industria. Sin embargo, el virus H5N1 causa problemas especiales, incluido el riesgo para el personal que lo maneja y para el lugar donde se fabrica y su efecto letal sobre los huevos de pollo embrionados, el actual medio estándar en la producción de vacunas. Estos problemas específicos implican tecnologías de producción más complejas, elevan los requerimientos de bioseguridad, los derechos de propiedad intelectual de

las tecnologías patentadas, la responsabilidad por reacciones adversas y algunas complejidades de su regularización.

22. Como se acordó en la reunión, todos estos problemas pueden ser resueltos mediante un esfuerzo de colaboración entre gobiernos, industria y científicos; en ella se identificaron los roles y responsabilidades de cada uno. Algunas soluciones dependen de fondos públicos; otras necesitan apoyo a la investigación y otras se pueden beneficiar de la coordinación internacional por medio de la OMS. Para ganar tiempo, la reunión identificó varias actividades que se pueden emprender ya para preparar las bases de una rápida autorización de producción y comercialización de una vacuna segura y eficaz que debe estar disponible cuando comience la pandemia.

23. El mayor problema es la cantidad insuficiente de recursos para atender a las necesidades globales. La capacidad de fabricación es finita y no se puede aumentar muy rápidamente. Si hoy día comenzara una epidemia, ninguna empresa podría cumplir sus objetivos de producción. La resolución WHA56.19 advirtió que un mejor uso de las vacunas para la epidemia estacional ayudaría a asegurar que la capacidad de fabricación se corresponde con la demanda en una futura pandemia, y a lograr el objetivo de

mejorar la cobertura de la población anciana durante la epidemia estacional. Aunque este método se considera la mejor estrategia a largo plazo para desarrollar la base de fabricación para todas las vacunas gripales, se necesitan soluciones más inmediatas.

24. Se ha dado alta prioridad a la investigación de estrategias que persigan economizar el uso de antígeno. La vacunación intradérmica puede aumentar varias veces la disponibilidad de vacunas. La inclusión de un adyuvante en la formulación de la vacuna puede aumentar la efectividad del antígeno en dosis bajas consiguiendo de este modo el máximo rendimiento de las cantidades limitadas de antígeno disponibles y de su limitada capacidad de fabricación. Tales estrategias representan actualmente la mayor esperanza de que aquellos países sin posibilidades de fabricación puedan tener algún acceso a la vacuna contra un virus pandémico. Al comienzo de una pandemia, los fabricantes detendrían la fabricación de la vacuna estacional trivalente (protectora contra tres cepas) y comenzarían a fabricar una monovalente, protectora sólo contra el virus pandémico, lo que aumentaría mucho el número de dosis que se podrían producir en un espacio de tiempo limitado. Sin embargo, puede que sean necesarias dos dosis

para asegurar la protección contra la enfermedad en poblaciones inmunológicamente vírgenes.

25. La capacidad de fabricar vacunas contra la gripe se concentra en Australia, Europa, Japón y América del Norte. El desarrollo de la vacuna está garantizado por las empresas fabricantes y los gobiernos en estas áreas, pero la necesidad de una vacuna va a ser mundial. Se espera que, si comienza una pandemia, los países productores de vacuna regularán su producción a escala nacional.

26. El antígeno protector contra el subtipo H5 del virus puede producirse en grandes cantidades y ser almacenado. En el pasado, no se podía acumular una reserva de vacuna antigripal, porque no se podía saber cuál de los 13 subtipos del virus de la influenza no humanos sería la cepa causal de las siguientes epidemias. Sin embargo, en vista del potencial pandémico del virus H5N1 en Asia, el tener almacenada una reserva de vacuna para ser usada en caso de pandemia causada por esta cepa, es una opción para la prevención contra la pandemia y se debe considerar esta posibilidad en algunos países. Incluso si el subtipo H5 original del virus pandémico muta con respecto a la cepa actual H5N1, una vacuna protectora contra la infección por esta cepa puede

conferir casi la misma protección contra la otra. El almacenamiento de una vacuna contra el H5N1 sería de utilidad en la fase precoz de una pandemia, cuando la producción de la vacuna en gran escala aún no se ha iniciado.

27. Los agentes antivirales, que pueden ser almacenados en previsión, tienen papeles importantes, aunque diferentes, tanto en el momento actual como al comienzo de una pandemia. Estos papeles se ven sin embargo restringidos por su alto coste y su limitada disponibilidad. Hay tres oportunidades de uso de la medicación antiviral, algunas de las cuales se consideran efectivas contra la infección por H5N1 en humanos. En el primer grupo de circunstancias, estos medicamentos se pueden usar para tratar a pacientes infectados por H5N1 y para prevenir la infección de los contactos cercanos, incluidos los miembros de la familia y los trabajadores sanitarios que les atienden; esto es lo que actualmente se hace. Como todos los agentes antivirales deben usarse precozmente tras el comienzo de los síntomas, un problema crítico es la tendencia de los casos a ser detectados tardíamente en el curso de su enfermedad.

28. Una segunda oportunidad de usar estos agentes se presenta cuando la vigilancia epidemiológica indica que la

transmisibilidad del virus comienza a hacerse más eficiente. La administración de antivirales a todos los miembros de una comunidad en la que se hayan dado casos asociados puede o detener el aumento de la transmisibilidad del virus o retrasar su diseminación internacional.

29. La tercera oportunidad se presenta una vez que la pandemia ya se ha declarado. Dependiendo de la disponibilidad de vacunas, los agentes antivirales serán la principal intervención médica para reducir la morbilidad y la mortalidad, lo cual es la mayor prioridad una vez que la pandemia está en marcha. Varios países están actualmente acumulando antivirales y estas instrucciones anticipadas se espera que impulsen la capacidad de producción para el futuro. El aumento de esta capacidad va a poner al mundo en mejor posición de respuesta ante cualquier futura pandemia causada por cualquier virus gripal.

30. Un amplio rango de intervenciones no médicas, como mejorar la higiene personal, cuarentenas, seguimiento de los movimientos de los contactos y restricciones a los viajes pueden reducir la capacidad de transmisión al comienzo de la pandemia y ralentizar su diseminación mundial. Éstas son importantes para todos los países. El considerar su uso durante una pandemia es especialmen-

te importante, pues en algunos casos serán la principal herramienta de protección, en tanto se espera el aumento de la disponibilidad de vacunas. La OMS ha hecho públicas las recomendaciones sobre el uso de más de 30 intervenciones no médicas en diferentes fases durante la progresión de una situación prepanémica hasta la declaración de una pandemia. Cualquier medida que ralentice la diseminación internacional al comienzo de una pandemia gana tiempo para aumentar la disponibilidad de vacunas; cada día ganado puede significar hasta cinco millones de dosis adicionales de vacuna.

31. Otra consulta de la OMS, celebrada en diciembre de 2004, recomendaba varias revisiones al plan de prevención de la OMS ante una pandemia gripal. Este documento, que sustenta la base de la mayoría de los planes de prevención nacionales, propone un abordaje en fases en el que los acontecimientos epidemiológicos que van surgiendo, desencadenan una serie de actividades nacionales e internacionales incluidas las requeridas para el desarrollo de la vacuna. Las revisiones tienen en consideración los niveles de alerta y las actividades relacionadas necesarias cuando la amenaza de una

pandemia aumenta por un aumento de casos en animales, y puede ser especialmente útil en países que padecen brotes de gripe aviar en animales.

32. Dada la gravedad de la situación presente, todos los países precisan emprender actividades de prevención. En los países afectados, un elevado nivel de vigilancia de casos relacionados entre sí de enfermedad respiratoria proporciona un mecanismo de alerta precoz, importante para todos los países. La mejor oportunidad de colaboración internacional para mejorar la prevención y acelerar el desarrollo de vacuna es ahora, antes de que comience la pandemia.

33. El Comité Ejecutivo discutió el plan de prevención y actuación contra la pandemia gripal en su sesión 115^a. El Comité reconoció la importancia del peligro para todos los países y subrayó la necesidad de intensificar las medidas de prevención con un espíritu de solidaridad global. Se expresó gran preocupación sobre la inadecuada disponibilidad y posibilidad de reparto equitativo de vacunas y medicamentos antivirales. Se pidió el apoyo de la OMS para mantener su sistema de vigilancia global intensificada y alerta rápida y el continuar comunicando la información rápidamente.