

Pandemia de gripe aviar: un nuevo desafío para la salud pública

(Avian influenza pandemics: a new challenge for public health)

Un virus epizootico de gripe aviar A (H5N1) altamente patógeno ha cruzado la barrera de especie en Asia, ha causado un número significativo de muertes y ha puesto de manifiesto la posibilidad de una importante pandemia¹. El objetivo de este editorial es revisar las causas de la posible pandemia de gripe aviar, los instrumentos para minimizar su impacto y las consecuencias para los sistemas de salud pública.

Las epidemias anuales de gripe se producen como consecuencia de las pequeñas variaciones antigénicas (deriva antigénica, o *drift*) que se desarrollan en las glucoproteínas de superficie del virus, conocidas con el nombre de hemaglutinina y neuraminidasa. Estos pequeños cambios son los responsables de la necesidad de actualizar la composición de las vacunas antigripales cada temporada invernal. La aparición de una cepa antigénicamente nueva de virus de la gripe A (cambio antigénico, o *shift*) con un subtipo de hemaglutinina y/o neuraminidasa no previamente detectado en la especie humana puede dar lugar a una pandemia, tal como se pudo constatar en las tres que se produjeron el pasado siglo (en 1918, gripe española A H1N1; en 1957, gripe asiática A H2N2; en 1968, gripe Hong Kong A H3N2)¹.

El mecanismo biológico principal causante de este fenómeno es el intercambio genético (reagrupamiento, o *reassortment*) entre cepas gripales humanas y porcinas, las cuales a su vez proceden de las cepas aviares (reservorio natural de todos los subtipos). Sin embargo, desde 1998 se ha comprobado la posibilidad de que los seres humanos se infecten directamente de las aves, sin que el virus necesite el período de adaptación en la especie porcina (brotes por cepas gripales de tipo A H5N1 y H9N2). Ante esta aparición de cepas antigénicamente nuevas capaces de infectar a la especie humana y la existencia de unas condiciones ecológicas determinadas para el proceso de intercambio genético, los expertos consideran que, en un período de tiempo corto (aunque totalmente impredecible), aparecerá un nuevo virus de la gripe ante el cual los seres humanos no tendremos inmunidad, y se producirá una pandemia que en pocos meses afectará a la población mundial.

De hecho, los tres requisitos para que se presente una pandemia son precisamente la emergencia de un virus de tipo A nuevo respecto a los antígenos hema-

glutinina y/o neuroaminidasa, que la población mundial se comporte como no protegida y enferme, y que la cepa emergente presente una elevada capacidad de transmitirse de persona a persona. El virus de la gripe aviar altamente patógeno A H5N1 cumple los dos primeros requisitos citados². Aunque se han apuntado transmisiones de esta gripe a sus contactos estrechos², no se ha podido documentar una transmisión sostenida. De todos modos, los virus gripales A H5N1, actualmente endémicos en Asia, se transmiten entre las aves y es improbable que puedan ser erradicados³. Además, este virus está ampliando su capacidad de infectar a otros mamíferos y continúan apareciendo casos en personas infectadas con una alta tasa de letalidad en Vietnam, Tailandia, China, Indonesia y Camboya. Estos hechos han disparado la alarma acerca de la posibilidad de una futura adaptación del virus gripal A H5N1 a la especie humana.

Transmisión

Los casos humanos de gripe A H5N1 en el sudoeste asiático se han producido paralelamente al gran brote de gripe aviar. A efectos prácticos, la epidemia aviar en los años 2004 y 2005 ha comportado sólo en raras ocasiones la aparición de casos en las personas, lo cual indica que la barrera de especie para la adquisición de la infección es todavía sustancial. Sin embargo, la frecuencia real de la infección se desconoce dado que no hay estudios de seroprevalencia. Además, la expansión geográfica de la gripe aviar con brotes recientes en Kazajstán, Mongolia, Rusia y Rumania indican que en el futuro puede haber más población en riesgo³.

La gripe en las personas se transmite fundamentalmente por la inhalación de gotas infecciosas y por contacto directo y quizás por contactos indirectos a partir de fómites, con posterior autoinoculación en la mucosa conjuntival o en el tracto respiratorio superior⁴. Para el virus A H5N1 la evidencia es congruente con la transmisión de aves a personas y, posiblemente, de ambiente a personas. La posibilidad de transmisión persona a persona es reducida, y en todo caso no mantenida hasta la fecha.

La transmisión de aves a personas ya se puso de manifiesto en el brote de 1997 cuando la enfermedad

se asoció con la exposición a pollos una semana antes de la enfermedad; sin embargo, en aquel momento no se detectó un riesgo por el hecho de preparar o comer pollo, o exponerse a personas enfermas⁵. Más recientemente, también se ha implicado a la exposición que se produce con el sacrificio, el desplume o la preparación culinaria de aves enfermas, así como el manejo de gallos de pelea, jugar con patos infectados asintomáticos o el consumo de sangre o pollo poco cocinado⁶.

La transmisión persona a persona se ha sugerido en el caso de una aparente transmisión de un niño a su madre⁶ y en algunas agregaciones familiares de casos^{7,8} a causa de la convivencia sin protección. La vigilancia reforzada de los contactos mediante técnicas de PCR-RT sugiere que algunas cepas del virus local se pueden estar adaptando a la especie humana. El virus de la gripe A H5N1 posee una alta capacidad de supervivencia en el medio y, por ello, la transmisión a partir de la contaminación ambiental es teóricamente posible a partir de fómites y la subsiguiente autoinoculación en la nasofaringe o conjuntiva.

Detección y asistencia a los casos

El período de incubación de la gripe A H5N1 parece ser algo superior al de otros virus de la gripe A. En las agrupaciones familiares los intervalos entre los casos han sido de 2-5 días, pero otros estudios señalan períodos de hasta 8 días^{9,10}. La mayoría de pacientes inician el cuadro clínico con fiebre alta (temperatura superior a 38 °C) y presencia de síntomas en el tracto respiratorio inferior¹. En algunas series también se ha observado diarrea, vómitos, dolor abdominal, dolor pleurítico y sangrado nasal^{10,11}.

La detección precoz de casos de gripe A H5N1 va a resultar determinante para la correcta vigilancia de la pandemia, el tratamiento de los pacientes, la instauración de la quimioprofilaxis (la eficacia de los inhibidores de la neuroaminidasa depende de la precocidad de su administración) y las medidas de aislamiento para reducir la transmisión. La detección y el control han de ser universales y, por tanto, ir más allá de los sistemas centinela de la gripe; deben organizarse a través del conjunto del sistema sanitario y exigirán una estrecha coordinación de los sistemas de vigilancia epidemiológica con los dispositivos asistenciales hospitalarios y de atención primaria.

En estos momentos la posibilidad de contraer la gripe A H5N1 debería considerarse en todos los pacientes con enfermedad respiratoria grave en países o territorios con este tipo de gripe, especialmente en pacientes que se han expuesto a aves domésticas o salvajes en un período de 7-14 días antes de iniciarse los sín-

tomas. Sin embargo, esta detección puede ser difícil por la falta de especificidad de las manifestaciones clínicas iniciales y también por la alta tasa de enfermedades respiratorias debidas a otras causas. En territorios no endémicos se debería pensar en esta posibilidad en los pacientes que han viajado a zonas endémicas en los 7-14 días anteriores, o en las personas que han tenido un contacto estrecho con viajeros enfermos procedentes de estos países endémicos.

Para la detección de casos, el uso combinado de la presencia de tos y fiebre posee un buen valor predictivo^{12,13}. La confirmación por parte del laboratorio de la infección por el virus A H5N1 requiere, por lo menos, uno de los siguientes resultados: aislamiento positivo del virus, resultado positivo por PCR-RT del ARN del virus A H5N1, una prueba de inmunofluorescencia positiva para la detección del antígeno mediante el uso de anticuerpos monoclonales contra H5 y, al menos, un aumento de 4 veces los títulos de anticuerpos específicos H5 en pares de sueros¹⁴.

En los primeros momentos, y mientras el número de personas afectadas sea pequeño, los pacientes sospechosos de presentar el virus *influenza* A H5N1 deberían ser hospitalizados con el fin de aislarlos para establecer un seguimiento clínico, el diagnóstico y el tratamiento antiviral. Los pacientes deberían recibir un inhibidor de la neuroaminidasa sin esperar los resultados del laboratorio. Las dosis actuales de oseltamivir (75 mg 2 veces al día en adultos durante 5 días) son las indicadas para el tratamiento precoz y los casos leves, pero parece ser que se deberían utilizar dosis superiores en casos más graves¹⁵. A diferencia del brote del año 1997, el virus A H5N1 es altamente resistente al inhibidor M2 de amantidina y rimantidina y, por tanto, estos antivirales no están indicados.

Vacunación

La vacunación es la principal estrategia para la prevención de la gripe y la medida que puede proteger a un mayor porcentaje de población. Sin embargo, actualmente todavía no se dispone de una vacuna comercializada contra el virus A H5N1 para las personas. Algunas vacunas en estudio contra el antígeno H5 se han mostrado poco inmunógenas y han precisado altas dosis de hemaglutinina, o bien la combinación con el adyuvante MF59¹⁶⁻¹⁸ para generar una respuesta de anticuerpos neutralizante. Una de estas vacunas inactivadas basadas en cepas H5N1 aisladas en 2004 parece ser inmunógena a altas dosis de hemaglutinina, lo que en la práctica puede conllevar la necesidad de administrar 2 dosis de vacuna.

De todas formas, la producción de la vacuna, con los métodos disponibles, no se podrá llevar a cabo con

la velocidad suficiente para atajar una posible expansión de una nueva cepa de virus gripal. Es más, es muy probable que la vacuna no esté disponible para la primera onda epidémica¹. Por tanto, aunque la vacunación es la estrategia principal para la prevención de la gripe, hay un número probable de escenarios en los cuales se deberán utilizar otras medidas complementarias, como el uso de antivirales, los cuales, aplicados de forma estratégica, pueden tener un papel importante para disminuir el impacto de la pandemia y retrasar su difusión.

Antivirales

Hay cuatro fármacos disponibles para el tratamiento o la profilaxis de la infección gripal: los inhibidores M2 (amantidina y rimantidina) y los nuevos inhibidores de la neuroaminidasa (zanamivir y oseltamivir). Los inhibidores M2 actúan mediante el bloqueo del virus en el interior de la célula, sólo son eficaces contra el virus gripal A, están asociados a un número importante de efectos tóxicos y generan resistencias. Además, estas resistencias son genéticamente estables y se transmiten a los contactos susceptibles, lo cual limita su uso.

Los inhibidores de la neuroaminidasa (zanamivir y oseltamivir) interfieren la liberación de la progenia del virus gripal desde las células infectadas, lo cual previene la infección de nuevas células y reduce la expansión del virus en el árbol respiratorio. Dado que la replicación del virus gripal alcanza su máxima expresión entre 24 y 72 h después del inicio de la enfermedad, estos fármacos, que actúan durante el estadio de replicación viral, se deben administrar lo antes posible. A diferencia de los inhibidores M2, los inhibidores de la neuroaminidasa presentan poca toxicidad, inducen menos resistencias, son efectivos contra todos los subtipos de neuroaminidasas y todos los tipos de virus gripal, lo cual resulta clave en esta fase de preparación contra la pandemia. El zanamivir no está disponible por vía oral y actualmente está comercializado para ser administrado mediante inhalación. El oseltamivir posee una buena biodisponibilidad por vía oral y puede ser administrado en cápsulas o suspensión¹⁹.

En cuanto a la eficacia profiláctica, en estudios realizados en adultos sanos, tanto en contactos estrechos (profilaxis postexposición) como profilaxis estacional en la comunidad (preexposición), la eficacia de oseltamivir y zanamivir fue del 70-90%^{20,21}, aunque sólo oseltamivir está aprobado para su uso en profilaxis. Un ensayo clínico a doble ciego también demostró que el uso de oseltamivir en residencias de ancianos reducía la incidencia de gripe confirmada por el laboratorio en un 92% y suministraba una protección adicional en las personas vacunadas²². También está documentada la mayor efectividad del oseltamivir cuando se realizan estrate-

gias de detección precoz y respuestas rápidas en brotes en residencias^{22,23}.

Control de la infección hospitalaria

El virus de la gripe es un reconocido agente de la infección nosocomial. Las recomendaciones en el control de la infección hospitalaria tienen el objetivo de reducir la transmisión en los trabajadores sanitarios y en el resto de los pacientes. Los pacientes deben ser tratados con medidas de aislamiento para evitar la transmisión por gotas y por contacto; para ello, deberían ser aislados en habitaciones con presión negativa o, en su defecto, en habitaciones individuales con la puerta cerrada. Además del resto de medidas de protección¹, se deberían usar mascarillas N-95 o equivalentes; sólo en caso de no disponer de ellas se pueden usar una, o mejor dos, mascarillas quirúrgicas. Además, también se debe considerar el uso de la profilaxis postexposición (oseltamivir 75 mg/día durante 7-10 días)²¹ en el caso de exposiciones no protegidas, o incluso la profilaxis preexposición en trabajadores sanitarios expuestos a procedimientos de alto riesgo que generen aerosoles.

Control de los contactos íntimos y convivientes

Los contactos domiciliarios y los contactos íntimos de casos confirmados de gripe A H5N1 deberían recibir profilaxis postexposición con oseltamivir según la pauta señalada anteriormente^{19,21}. Además, también deberían monitorizar su temperatura 2 veces al día y estar atentos a otros síntomas del sistema respiratorio durante 7 días después de su última exposición. Aunque hasta la fecha, el riesgo de transmisión secundaria es muy bajo, se debería recomendar un período de autocuarentena de 1 semana después de la exposición. Si hubiera evidencia de transmisión persona a persona, las autoridades sanitarias podrían llegar a considerar que esta cuarentena fuera obligatoria.

Precauciones para los viajeros

Los viajeros a zonas con actividad del virus gripal A H5N1 deberían ser inmunizados con la vacuna antigripal disponible para la campaña actual, al menos 2 semanas antes del inicio del viaje, con el objeto de evitar una hipotética coinfección por dos virus que pudiese facilitar el mecanismo de reagrupamiento entre ellos. Además, los viajeros deberían considerar la importancia de una higiene frecuente de las manos, evitar el con-

tacto directo con aves y consultar con el personal sanitario si en los 10 días después de la vuelta del viaje presentan un cuadro de fiebre y síntomas respiratorios.

Planes de preparación y respuesta

La situación epidemiológica existente en el sudeste asiático con la afección masiva por gripe aviar A H5N1 de millones de aves con brotes simultáneos en diferentes países (China, Corea del Sur, Vietnam, Japón, Tailandia, Camboya, Indonesia, Malasia y Laos)¹, junto con la aparición de 139 casos humanos que han comportado 71 defunciones (hasta el 19 de diciembre de 2005), ha llevado a la Organización Mundial de la Salud a la elaboración de un plan contra la pandemia que ayude a las autoridades de los países miembros a establecer estrategias de preparación y respuesta contra la amenaza de la pandemia aviar.

Los planes se fundamentan en la idea de que el impacto de la pandemia puede reducirse si se establecen sistemas de vigilancia, control y seguimiento adecuados. Es probable que dentro de cada país aparezcan brotes en puntos concretos antes de diseminarse al conjunto del territorio, lo que puede suponer una oportunidad para actuar y retrasar esta diseminación. También se acepta que los efectos y las consecuencias de una pandemia, a diferencia de otros desastres naturales, pueden ser prolongados en el tiempo (semanas o meses) con un impacto difícil de cuantificar pero, en todo caso, con un número de muertes muy superior a las estimadas cada año en nuestro país. Algunas de las medidas preventivas y terapéuticas, como las vacunas y los fármacos antivirales, serán insuficientes, por lo que las autoridades de salud pública deberán priorizar las que resulten más efectivas y eficientes para contener o retrasar el progreso de la pandemia. En esta función resultará fundamental la vigilancia epidemiológica, la cual no sólo puede contribuir a detectar los primeros casos sino que además debe ayudar a establecer las primeras medidas de control y aportar la información que guíe a los responsables de política sanitaria para tomar las medidas más adecuadas en cada caso.

Aunque algunos países ya han decidido llevar a cabo políticas que implican el tratamiento de casos índices y la profilaxis del personal sanitario, la vigilancia epidemiológica podría alertar sobre la transmisión de estas nuevas cepas, actuar para interrumpir la fuente de transmisión y retardar la transmisión global²⁴. Ello implicaría realizar «profilaxis en anillo» alrededor de los contactos de los casos índice²⁵, y para ello sería indispensable disponer de antivirales en el lugar de los brotes. Otras estrategias complementarias, como la «profilaxis postexposición», más amplia, o la «profi-

laxis estacional», dependerán no sólo de la disponibilidad de antivirales sino de información procedente de la vigilancia epidemiológica y de los casos recientes de transmisión. Para ello, se debe asegurar que estén disponibles y a punto todas las unidades de vigilancia epidemiológica. Por tanto, será necesario realizar inversiones en recursos humanos, tecnología y formación.

Conclusiones

Las aves infectadas han sido la fuente primaria de infección para los casos de gripe A H5N1 que ha afectado a poco más de 100 personas en Asia. Esta gripe difiere de la gripe común en ciertos aspectos, como la fuente y los mecanismos de transmisión, la gravedad y la respuesta al tratamiento, así como en las medidas de salud pública para su control. La detección de nuevos casos a través de las unidades de vigilancia será fundamental para instaurar las primeras medidas de contención hasta que se disponga de la vacuna, y para ello se deberá tener en cuenta la historia de viajes de los afectados, los contactos con otros pacientes y la actividad del virus en las aves.

Es evidente que la amenaza de la pandemia gripal constituye un nuevo desafío para nuestro sistema de salud pública, y el afrontarlo a tiempo, de forma planificada, con transparencia informativa, fundamentos epidemiológicos y criterios científicos, puede reducir el impacto de la posible pandemia aviar. Estamos a tiempo para convertir este desafío en una oportunidad para fortalecer nuestro sistema de salud pública.

Pere Godoy

Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Unitat de Medicina Preventiva i Salut Pública.

Universitat de Lleida.

pere.godoy@gencat.net

Bibliografía

1. World Health Organization. WHO interim guidelines on clinical management of humans infected by influenza A (H5N1). 20 de febrero de 2004 [citado 17/11/2005]. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/Guidelines_Clinical%20Management_H5N1_rev.pdf
2. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med.* 2005;352:333-40.
3. Chen H, Smith JD, Zhang SY, Qin K, Wang J, Li KS, et al. Avian flu: H5N1 virus outbreak in migratory waterfowl. *Nature.* 2005;436:191-2.
4. Liem NT. World Health Organization International Avian Influenza Investigation Team, Vietnam, Lim W. Lack of H5N1 avian influenza transmission to hospital employees, Hanoi, 2004. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:210-5.

EDITORIAL

5. Mounts AW, Kwong H, Izurieta HS. Case-control study of risk factors for avian influenza A (H5N1) disease, Hong Kong, 1997. *J Infect Dis.* 1999;180:505-8.
6. The writing Comite of the WHO consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med.* 2005;353:1374-85.
7. Hien TT, Liem NT, Dung NT, San LT, Mai PP, Chau NV, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med.* 2004;350:1179-88.
8. Schultz C, Dong VC, Chau NVV, Le NT, Lim W, Thanh TT, et al. Avian influenza H5N1 and healthcare workers. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1158-9.
9. De Jong MD, Cam BV, Qui PT. Fatal Avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med.* 2005;352:686-91.
10. Apisarnthanarak A, Kitphati R, Thongphubeth K, Patoomanunt P, Anthanont P, Auwanit W, et al. Atypical avian influenza (H5N1). *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1321-4.
11. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Chunsuthiwat S, Sawanpanyalert P, Kijphati R, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:201-9.
12. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med.* 2000;160:3243-7.
13. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet.* 1999;354:1277-82.
14. McKimm-Breschkin J, Trivedi T, Hampson A, Hay A, Klimov A, Tashiro M, et al. Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:2264-72.
15. Yen HL, Monto AS, Webster RG, Govorkova EA. Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice. *J Infect Dis.* 2005;192:665-72.
16. Nicholson KG, Colegate AE, Podda A, Stephenson I, Wood J, Ypma E, et al. Safety and antigenicity of non-adjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a randomised trial of two potential vaccines against H5N1 influenza. *Lancet.* 2001;357:1937-43.
17. Webby RJ, Pérez DR, Coleman JS, Guan Y, Knight JH, Govorkova EA, et al. Responsiveness to a pandemic alert: use of reverse genetics for rapid development of influenza vaccines. *Lancet.* 2004;363:1099-103.
18. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med.* 1998;338:1405-12.
19. Moscona A. Neuroaminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med.* 2005;353:1363-73.
20. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM Jr, Elliott MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;282:31-5.
21. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Para DE, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med.* 1999;341:1336-43.
22. Monto AS, Rotthoff J, Teich E, Herlocher ML, Truscon R, Yen HL, et al. Detection and control of influenza outbreaks in well-vaccinated nursing home populations. *Clin Infect Dis.* 2004;39:459-64.
23. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, Lanno R, Hughes C, Small I, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis.* 2004;189:440-9.
24. Stöhr K. Avian influenza and pandemics -research needs and opportunities. *N Engl J Med.* 2005;352:405-7.
25. Balicer RD, Huerta M, Grotto I. Tackling the next influenza pandemic. *BMJ.* 2004;328:1391-2.