

Gripe Aviar ¿la pandemia que viene?

Dra. Beatriz Cigarrán Vicente
Residente 5º año Medicina Interna
Hospital Clínico Universitario
Santiago de Compostela

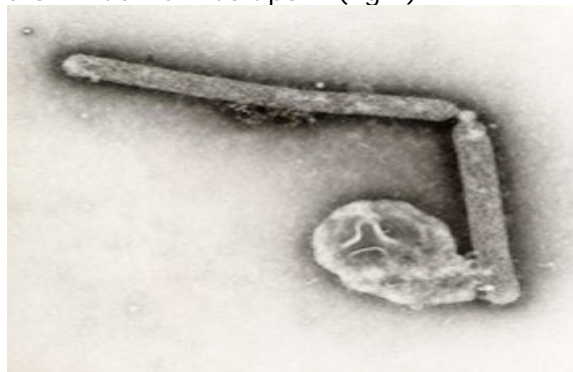
Dr. Francisco Lado Lado
Médico Adjunto Medicina Interna
Tutor Residentes Servicio Medicina Interna
Hospital Clínico Universitario
Santiago de Compostela

Durante la última década del siglo XX, han aparecido alrededor de 20 enfermedades nuevas causadas por virus que comparten dos características: en primer lugar elevada tendencia a producir una pandemia y en segundo lugar que la mayoría de estos virus proceden de animales silvestres.

Hablamos del virus H5N1, virus endémico en Asia desde 2003 que a lo largo de su evolución, durante los 2 últimos años ha servido para convencer al mundo de que no existen mecanismos para evitar una pandemia ni para preveer, cuando comenzará. Presenta un comportamiento similar a otros virus responsables de pandemias anteriores, por ello ha saltado la alarma sanitaria y social.

¿Nos encontramos ante la próxima pandemia del siglo XXI? El virus H5N1 tiene una elevada capacidad de mutar, se encuentra en constante mutación, lo que facilita que adquiera la capacidad de transmisión de persona a persona y por tanto dar lugar a la primera pandemia del siglo XXI.

Se trata de una enfermedad viral muy contagiosa, también conocida por todos como "**gripe del pollo o peste aviar**" identificada en Italia hace más de cien años. Pertenece a la familia de los virus *Orthomyxoviridae*, género *Influenzavirus* tipo A (fig 1).



*Fig 1. Virus responsable de la gripe aviar H5N1.
Familia de los Orthomyxovirus, género Influenzavirus tipo A*

Desde el punto de vista epidemiológico el género *Influenzavirus* se subdivide en:

- subtipo A, que afecta en menor medida a los humanos, pero que es el responsable de las pandemias y de las grandes epidemias,

- el subtipo B y C, que producen brotes más localizados y de menor severidad. Afecta en mayor medida a humanos y son los responsables de las gripes invernales.

Los virus se subdividen según sus proteínas de membrana (fig 2), hablamos de las Neuraminidasas de las cuales existen 9 subtipos diferentes y de las Hemagglutininas donde nos encontramos 15 subtipos diferentes, considerando como cepas más patógenas las correspondientes al subtipo H5 y H7.

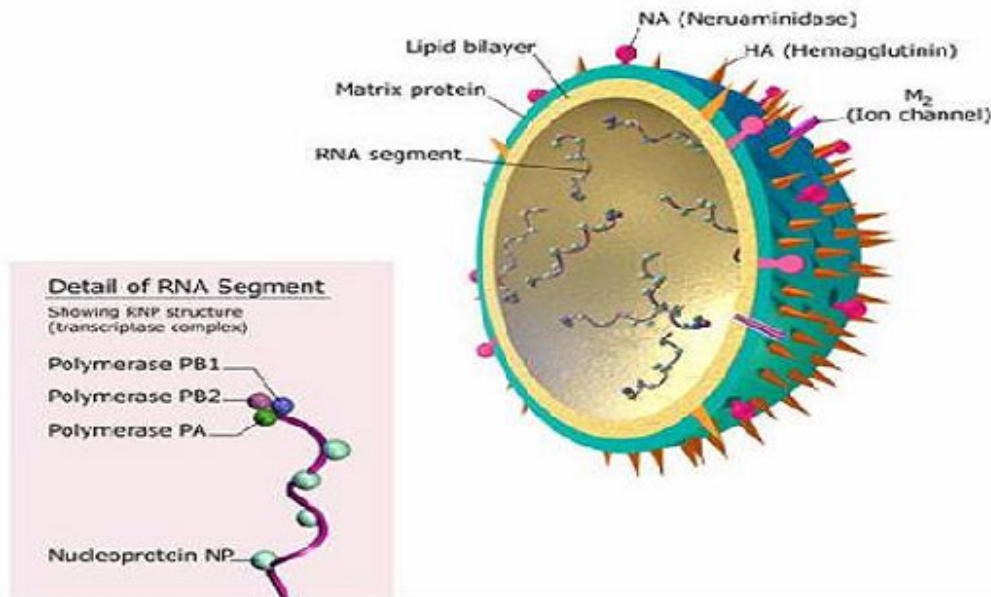


Fig 2. Influenzavirus tipo A que se subdivide en función de las proteínas de membrana: Hemagglutininas (subtipo 1 a 15) y Neuraminidasas (subtipo 1 a 9). Caracterizan a las diferentes cepas de virus responsables.

El virus es un parásito y para poder sobrevivir, precisa de una célula a la que infectar y donde multiplicarse miles de veces. Para ello precisa de una fotocopiadora dentro de la célula, es la llamada **Polimerasa**.

La Polimerasa es un segmento de RNA que se encarga de hacer replicas, fotocopias del virus, pero esta fotocopiadora tiene un defecto y las copias que realiza del virus no son fieles, sino que son defectuosas, por ello nos encontramos ante miles de virus nuevos todos ellos diferentes. Siendo, por tanto, responsable de la elevada capacidad de mutación del virus.

Una pandemia de gripe se produce como resultado de la aparición de un nuevo subtipo de virus de gripe A diferente a las cepas previamente circulantes para el cual la población no tiene inmunidad y es susceptible.

¿Porqué la alarma social?

En primer lugar, se trata de un brote endémico en Asia donde la base de la economía radica en la agricultura y en las granjas de aves, siendo solamente posible el control del 20% de las aves existentes. Es difícil controlar un virus que produce un brote de gripe aviar, si no somos capaces de controlar al 80% de la población de aves (OMS 2006).

En segundo lugar, se trata de la cepa H5N1 que es muy patógena y tiene la capacidad de saltar de especie y causar enfermedad grave con alta mortalidad en humanos.

En tercer lugar, se trata de un virus que puede incrementar el riesgo de otras pandemias de gripe en humanos al coexistir con el virus de la gripe humana y realizar el intercambio genético que le permita adoptar características del nuevo virus.

Si el nuevo virus contiene genes suficientes, puede ocurrir la transmisión directa de persona a persona, en lugar de ocurrir como hasta ahora, de aves a humanos únicamente y enfrentarnos a una Pandemia.

Para que el virus de la gripe aviar inicie una Pandemia se deben de cumplir tres condiciones al mismo tiempo:

1. El virus debe de poseer la capacidad de transmitirse a humanos
2. El virus debe de poseer la capacidad de replicarse en humanos y producir la enfermedad
3. El virus debe de poseer la capacidad de transmitirse entre humanos y causar brotes en la comunidad

Hasta ahora, el H5N1 cumple las dos primeras, pero no la tercera, por ello en el momento en que se cumpla la tercera, se producirá una Pandemia.

Para que la tercera, "capacidad de transmisión entre humanos" se cumpla, el virus posee dos mecanismos: el primero "la recombinación" consistente en el intercambio genético entre virus humano y virus animales; y el segundo "adaptación y mutación" donde, el virus por si mismo es capaz de mutar y adquirir la capacidad de transmisión interhumana efectiva.

Desde finales del año 2003, está teniendo lugar un brote producido por el subtipo H5N1 en el sureste asiático con casos humanos en Vietnam, Tailandia, Camboya... en el cual se están dando las dos primeras condiciones, pero falta la tercera.

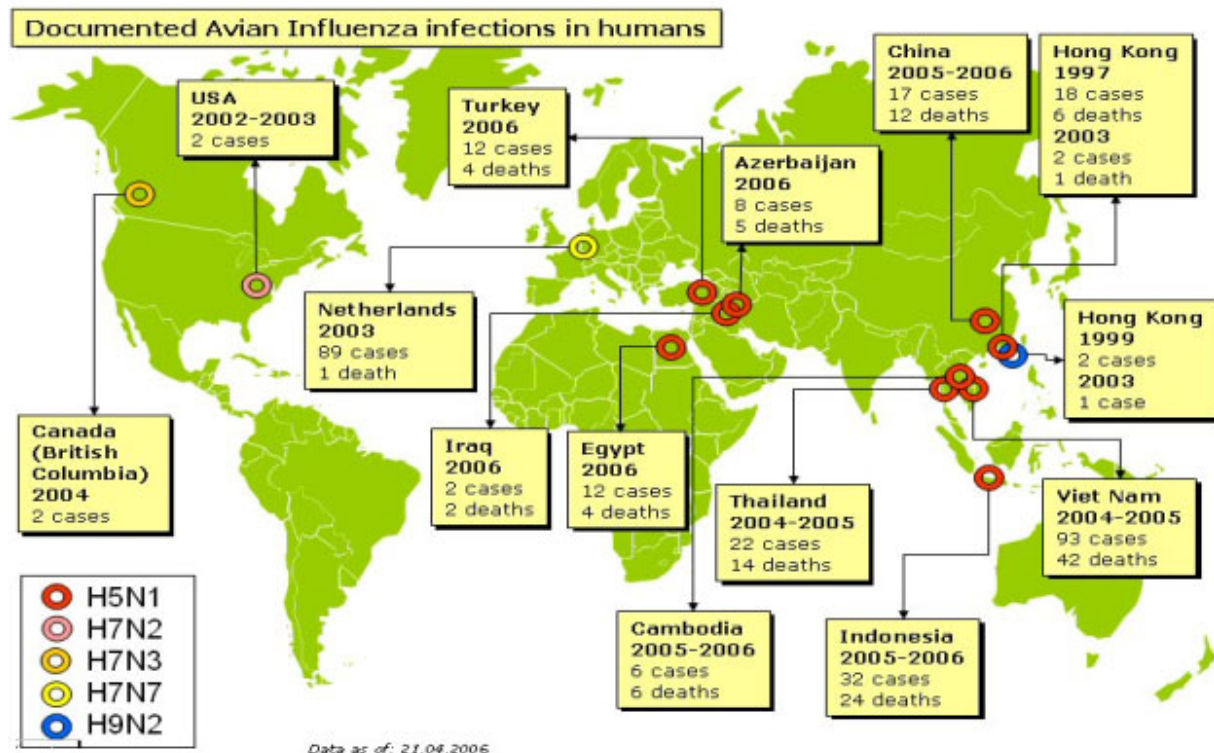


Fig3. Situación actual a Nivel Mundial del virus H5N1 de la gripe aviar. Endémico en el sureste Asiático, donde predomina la cepa H5N1 de elevada patogenicidad.

Mecanismo de Transmisión

El principal mecanismo de transmisión tiene lugar a través de las gotitas de Pflugge, de mucosa oral, nasal o conjuntival de infectado a un nuevo huésped sano. La distancia debe de ser menor de un metro. El virus Influenza A tiene la capacidad de mantenerse en el aire en suspensión 34 horas, tiempo durante el cual puede llegar al tracto respiratorio de humanos sanos. Otros mecanismos de transmisión tienen lugar de forma directa con mucosas de huéspedes infectados e indirectamente con un contacto mantenido con objetos contaminados. Concluyendo, actualmente la mayoría de los casos de gripe aviar en humanos, se han transmitido a través de un contacto directo con aves y excretas infectadas, y a través de la vía inhalatoria, en personas expuestas de forma directa y continuada a las aves.

Es importante hacer mención por la alarma social que se ha creado en los medios de comunicación, en relación con la transmisión a través de los alimentos. El virus se destruye a 70°C por lo que en ningún caso se produce la transmisión a través de alimentos cocinados adecuadamente, ya sean pollos o huevos. Si se han descrito casos en relación con manipulación o preparación de aves para cocinar, en la matanza y durante la eliminación de desechos.

Periodo de Incubación

El tiempo medio entre la exposición al virus y el comienzo de la enfermedad es de 3 días con un rango que oscila entre 2 y 4 días. Desde el momento en que aparecen los síntomas hasta el fallecimiento pasan alrededor de 13 días, con un rango de 5 a 31 días. Afecta principalmente a niños y adultos jóvenes, con una media de 17 años.

El reservorio del virus H5N1 es el ave acuática migratoria (pato), no se infecta sólo actúa como reservorio pero en este brote actual el virus H5N1 ha sido capaz de producir más del 80% de muertes de estas aves. Esto nos ha dado una idea de la gran virulencia de este virus con respecto a cepas anteriores, en las cuales apenas producían la muerte de su reservorio. Todas las aves son susceptibles de infectarse, aunque presentan mayor vulnerabilidad, los pollos y los pavos. Se trata de una cadena que comienza en el reservorio (patos) por contacto directo se transmite a pollos, pavos y otras aves susceptibles, desde ahí a los cerdos, que presentan en su tracto respiratorio receptores para el virus H5N1 y desde ahí a los humanos.

Síntomas en aves y humanos

Las aves infectadas presentan una clínica leve caracterizada por plumas erizadas y disminución de la producción de huevos. En los casos más graves, este virus H5N1 por su elevada patogenicidad produce una enfermedad grave fulminante en breve periodo de tiempo con una mortalidad del 100%, es una enfermedad fatal altamente contagiosa.



En los humanos, la gripe se caracteriza por astenia, mialgias, fiebre elevada, tos, dolor de garganta y otros síntomas bien conocidos, pero cuando hablamos de gripe aviar, nos referimos a distress respiratorio agudo, neumonía basal, afectación ocular e incluso se ha descrito un caso de fallecimiento por encefalitis (New England of Medicine 17/2/2005) en un niño vietnamita.

Pandemias del siglo XX

A lo largo del siglo XX tres grandes pandemias han tenido lugar, todas ellas producidas por virus Influenza tipo A.

1918-19. Gripe Española. Virus subtipo H1N1

1957-58. Gripe Asiática. Virus subtipo H2N2

1968-69. Gripe Hong Kong. Virus subtipo H3N2

Durante el año 1918 tuvo lugar la Gripe Española que afectó al 25-30% de la población. Se trataba del Virus Influenza A subtipo H1N1 que presentaba una elevada virulencia. Dado que el país carecía de medios socioeconómicos y sanitarios adecuados, la mortalidad fue muy elevada. La pandemia presentó dos ondas, la primera muy contagiosa pero no letal tuvo lugar en verano y la segunda menos contagiosa pero con alta letalidad, en otoño. La mayoría de los fallecimientos se producían tras una neumonía por infección bacteriana secundaria que afectaba a bases pulmonares con evolución fulminante.

En el año 1957 tuvo lugar la segunda pandemia, pero esta vez afectaba a Asia y se trataba de un Virus Influenza A subtipo H2N2 de menor virulencia y patogenicidad que el que afectara a España cuarenta años antes. Los sistemas de salud y las condiciones socio-económicas eran más favorables que en los años anteriores, por lo que la mortalidad fue menor, aunque la gripe afectó a la población en dos ondas de similares características que en la pandemia del 1918.

La última pandemia del siglo XX, fue en 1968 en Hong Kong, producida por el Virus Influenza A subtipo H3N2, de baja virulencia, y que produjo una baja mortalidad ya que las condiciones socio-sanitarias eran mucho más favorables que en las pandemias previas. Los síntomas fueron mínimos y consistían en infecciones respiratorias. Aquí, ya se consiguió la vacuna, aunque en cantidades insuficientes.

Es importante hacer esta breve revisión de las pandemias de los años 1957 y 1968 ya que tras análisis genéticos y bioquímicos de los virus se ha visto que fueron producidas por la recombinación del virus humano y aviar.

El virus de la pandemia de 1957 (H2N2) obtuvo 3 genes de la cepa aviar y 5 genes de la cepa humana. El virus de la pandemia de 1968 (H3N2) obtuvo 3 genes de la cepa aviar y 5 genes de la cepa humana responsable de la pandemia anterior.

Características de la gripe aviar

Las pandemias, al igual que el virus responsable tienen un comportamiento impredecible. Los casos se producen de forma rápida y crecen exponencialmente (característica de todas las pandemias) en poco tiempo, pudiendo causar enfermedad grave en grupos poblacionales en los cuales normalmente no afectaba la gripe común, como es el caso de los adultos jóvenes (esto condiciona el impacto producido por una pandemia).

El nuevo virus produce dos ondas, la primera con un pico máximo a los 3-5 meses y la segunda un año después del comienzo. Siendo los grupos de edad afectados en la primera, no afectados en la segunda y viceversa.

Es importante reseñar que la mayoría de las pandemias se originan en Asia, al igual que la esperada por el H5N1.

Según la OMS, el esfuerzo conjunto de todos los países y de los sistemas de vigilancia epidemiológica, permitirán detectar con rapidez la aparición de una nueva cepa pandémica e iniciar de forma inmediata todos los planes de actuación. Permitiendo de esta forma, organizar una adecuada respuesta Internacional y hacer frente a esta amenaza.

Por ello debemos contener a través de todos los medios existentes, el origen de la posible pandemia...(fig.4)

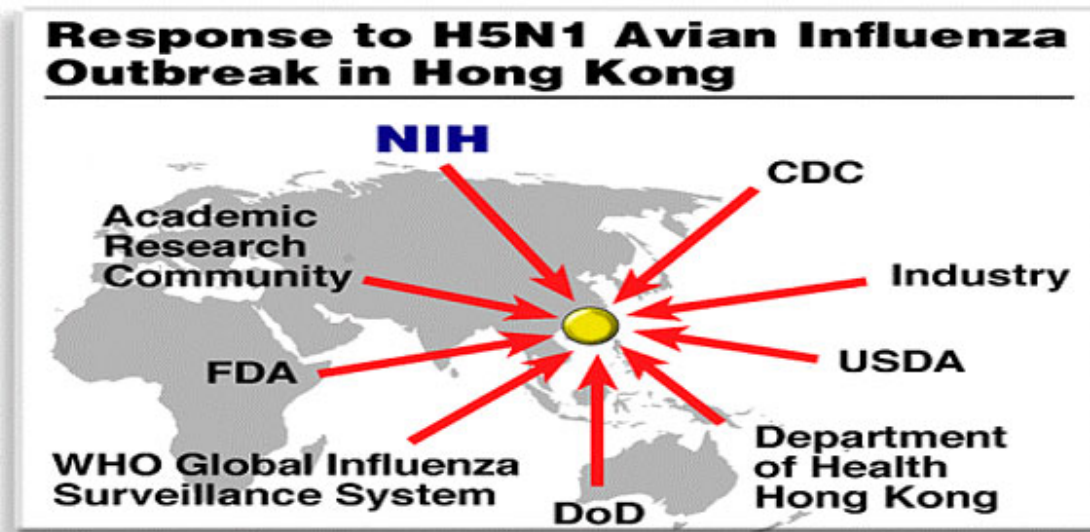


Fig.4. Mecanismos de contención de la probable Pandemia por gripe aviar en su origen.

La situación que se inició en diciembre de 2003 en el sudeste asiático, causada por la circulación de la cepa de gripe aviar H5N1, puede tener el potencial de iniciar una próxima Pandemia.

Situación epidemiológica actual

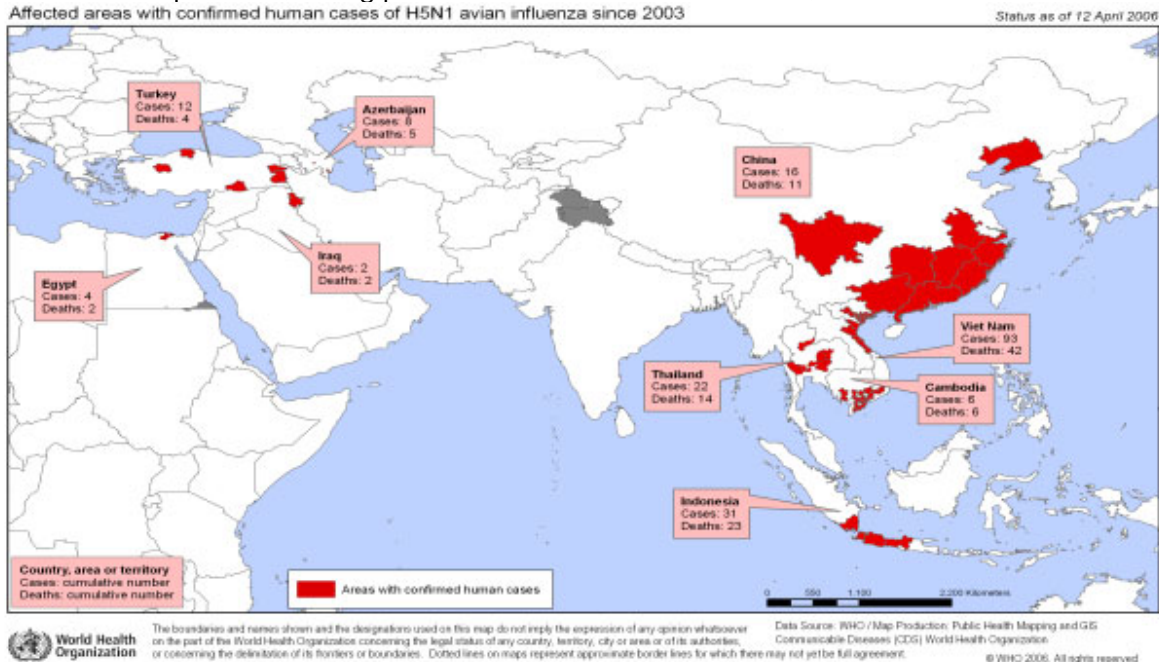
A mediados de diciembre de 2003, se produjo la muerte súbita de la mayoría de las aves de una granja de Seul (Corea), donde se confirmó una cepa de gripe aviar altamente patógena H5N1 que en poco tiempo se extendió a 9 países creando una situación sin precedente histórico. Se sacrificaron en los tres primeros meses más de 100 millones de aves.

A principios de enero de 2004, la OMS confirmaba los 3 primeros casos humanos en Hanoi en los que se detectaba la cepa de gripe aviar H5N1. Desde enero a marzo de 2004, se confirman en Vietnam y Tailandia 35 nuevos casos de los que 28 fallecieron y así sucesivamente.

Actualmente, desde 2003 hasta abril de 2006, los países afectados son:

- Azerbaijan.....Casos8-Muertes5
- Camboia.....Casos6-Muertes6
- China.....Casos18-Muertes12
- Egipto.....Casos12-Muertes4
- Indonesia.....Casos32-Muertes24
- Irak.....Casos2-Muertes2
- Tailandia.....Casos22-Muertes14
- Turquía.....Casos12-Muertes4
- Vietnam.....Casos93-Muertes42

Se ha comunicado en los últimos días el fallecimiento por Virus H5N1 de una mujer de 74 años con clínica respiratoria, en Egipto, siendo el total de casos 207, con 115 fallecimientos.



En la figura 5, se ven las áreas afectadas donde se han confirmado los casos humanos por el Virus Influenza H5N1 desde diciembre de 2003.

Potencial Pandémico del H5N1

Según la Organización Mundial de la Salud, desde 1968 nunca se detectara una situación con riesgo tan elevado de Pandemia como la del brote actual por H5N1.

La ecología del virus ha cambiado y ha aumentado la probabilidad de que emerja una cepa pandémica, se está comportando como virus similares responsables de pandemias anteriores. El virus ha aumentado su afectación a mamíferos y ha causado enfermedad y muerte en especies que no estaban consideradas susceptibles a la infección por el virus de gripe.

Los patos domésticos pueden actuar como reservorios silentes del virus H5N1 y en hallazgos recientes de aves migratorias muertas se ha detectado el virus H5N1 como responsable, lo cual indicaría además la elevada virulencia que el virus presenta.

Se han realizado estudios que demuestran que desde diciembre de 2003 que en varias granjas de China, se ha detectado en el tracto respiratorio de los cerdos, receptores para el virus de la gripe aviar y para el virus de la gripe humana. La coexistencia de ambos virus en estos receptores facilitaría el intercambio genético entre virus y favorecería que el virus de la gripe aviar adquiriese características del virus de la gripe humana y las características de transmisibilidad que este posee, lo cual proveería al H5N1 de la capacidad que necesita para producir una pandemia.

Evaluación de la situación actual

El riesgo de pandemia es elevado y persistirá ya que según los datos aportados por la OMS, sólo el 20% de las aves de las granjas del sudeste asiático, están bajo control sanitario. Dado que la base de la economía de estos países son las granjas avícolas, es muy difícil el control, quedando un 80% de las aves que la Organización Mundial de la Salud no puede controlar. Esto hace que la contención del virus en su origen sea imposible.

En segundo lugar, no es posible prever como evolucionará la amenaza por ello el sistema de alerta anticipada es deficiente, es decir, aunque tenemos intervenciones preventivas preparadas, son posibles pero no se han ensayado.

En tercer lugar, la insuficiencia de suministros médicos dificultará la reducción de la morbilidad y la mortalidad durante la pandemia. Hasta el momento en que aparezca la nueva cepa del virus, no se podrán desarrollar vacunas efectivas frente al virus, pero esto requiere tiempo y una elevada capacidad de producción farmacéutica que inicialmente es limitada.

Plan de preparación y respuesta

El desarrollo de planes de preparación y respuesta que permitan la organización y la toma de decisiones ante la aparición de una PANDEMIA DE GRIPE es fundamental para retrasar la extensión de la infección lo máximo posible.

Cuando hablamos de retraso, nos referimos a un tiempo adicional, que nos permita el desarrollo, fabricación, distribución y administración de una vacuna frente al virus epidémico y para la distribución de fármacos antiretrovirales.

Para estar preparados cuando el nuevo virus aparezca, la OMS ha preparado unas estrategias y objetivos, que son los siguientes:

En primer lugar, *reducir las oportunidades de infección humana* a través de: apoyo de estrategias de control de la FAO y de la OIE, intensificación en la colaboración entre el sector animal y humano, reforzar la comunicación de riesgo a la población rural y mejorar las estrategias de detección ambiental de virus.

En segundo lugar, *reforzar el sistema de alerta* a través de: la mejora en la detección de casos humanos, apoyo en la investigación, detectando nuevos brotes, coordinando la investigación en Asia y reforzando la evaluación de riesgos.

En tercer lugar, *contención de la propagación en su origen*, a través de: la creación de una reserva internacional de antivirales, vigilancia de la sensibilidad a los antiretrovirales y establecimiento de mecanismos de suministro de medicamentos antivirales.

En cuarto lugar, *reducción de la morbi-mortalidad* a través de: vigilancia de la evolución de la pandemia en tiempo real, aplicación de intervenciones no farmacológicas, aumento del suministro de vacunas y garantizar un acceso equitativo a vacunas, comunicación de riesgos a la población y antivirales a grupos prioritarios.

En quinto y último lugar, *realización de investigación*, a través de: evaluación de características epidemiológicas de la pandemia emergente, vigilancia de la eficacia de las intervenciones sanitarias y evaluación de repercusiones sanitarias y económicas.

Para poder llevar a cabo estas estrategias y los objetivos que acabamos de describir, se han descrito diferentes fases de la pandemia, de esta forma Salud Pública tenga preparados unas estrategias y objetivos en cada una de las fases en que nos encontremos:

NUEVAS FASES PANDEMICAS (EL PROCESO)

1. FASE 1.....Periodo Interpandémico
2. FASE 2
3. FASE 3.....Periodo Alerta Pandémica
4. FASE 4
5. FASE 5
6. FASE 6.....Periodo Pandémico

En el periodo **INTERPANDEMICO**, que se corresponde con las dos primeras fases, se ha detectado un nuevo subtipo de virus de la gripe en circulación en animales que representa un riesgo considerable de enfermedad para las personas, pero no se ha detectado ningún caso de gripe aviar en humanos. Durante este periodo, los Objetivos fundamentales de Salud Publica, consisten en :

Fase 1: reforzar la preparación ante la pandemia de gripe a nivel mundial, nacional, regional.

Fase 2: reducir al mínimo el riesgo de transmisión a personas, detectar y notificar rápidamente

En el periodo de **ALERTA PANDEMICA**, que se corresponde con las tres fases siguientes, ha aparecido un nuevo subtipo del virus de la gripe sin transmisión de persona a persona. El virus no está bien adaptado a humanos, aunque está mejorando su adaptación.

Durante este periodo, los Objetivos fundamentales de Salud Publica, consisten en:

-Asegurar caracterización nuevo subtipo virus

-Contener la transmisión del nuevo virus o retrasar la difusión para ganar tiempo para aplicar medidas y retrasar la pandemia

En el periodo **PANDEMICO**, que se correspondería con la última fase, sería la fase pandémica con transmisión elevada y sostenida entre la población general.

Durante este periodo, los Objetivos fundamentales de Salud Publica, consisten en:

Fase 6: reducir al mínimo el impacto de la pandemia

Inter-pandemic phase New virus in animals, no human cases	Low risk of human cases	1
	Higher risk of human cases	2
Pandemic alert New virus causes human cases	No or very limited human-to-human transmission	3
	Evidence of increased human-to-human transmission	4
	Evidence of significant human-to-human transmission	5
Pandemic	Efficient and sustained human-to-human transmission	6

A modo de esquema, en la gráfica vemos que actualmente, nos encontramos en la fase 3, que se correspondería con el periodo de alerta pandémica y los objetivos de salud pública, son los arriba mencionados correspondientes a la fase 3 de una pandemia.

Vacunas y Fármacos

El elemento clave para la prevención y el control es la vacunación. La vacuna anual de la gripe no protegerá frente al nuevo virus, pero si disminuirá las probabilidades de coexistencia de ambos virus en un mismo huésped, disminuyendo las posibilidades de intercambio genético.

Se precisa una vacuna segura e inmunógena frente al virus nuevo, que pasará por tres situaciones iniciada la pandemia:

- no habrá vacuna disponible en el mundo
- vacuna abastecimiento limitado
- amplia disponibilidad

Tras identificar el nuevo virus, la vacuna tardará entre 4y 6 meses en elaborarse para después distribuirse en la población susceptible, que será la mayoría. Se precisa una segunda dosis ya que la respuesta inmunitaria en seronegativos es pobre y sería necesaria una segunda dosis.

La Red Mundial de Vigilancia de la Gripe de la OMS indica que las cepas de virus H5N1 son susceptibles a los inhibidores de la Neuraminidasa.

Los antivirales inhibidores de la Neuraminidasa comercialmente conocidos como **Oseltamivir y Zanamivir**, que al ser administrados en las primeras 48 horas reducen en dos días la evolución de la enfermedad y disminuyen la tasa de complicaciones y de hospitalización en adultos sanos y en grupos de riesgo.

Tienen una eficacia de entre el 65 y el 85% en la prevención, y la respuesta a una posible pandemia necesita contar inevitablemente con aprovisionamiento de fármacos antivirales y de vacuna para su administración a grupos prioritarios y canales de distribución claramente definidos antes de la pandemia.

Conclusiones

- No se puede evitar una pandemia ni prever cuando comenzará.
- Debemos estar preparados. La OMS en 1999 publicó " Influenza pandemic plan" (actualizado 2004) donde se planifican estrategias y protocolos de actuación en caso de pandemia.
- El peligro de pandemia por virus de gripe aviar H5N1 es cada vez mayor. Contener el avance del virus no ha sido posible hasta el momento.
- Ha infectado humanos y ha producido la muerte, por ello aunque no se puede prever, debemos de estar preparados.



Bibliografía

1. WHO global influenza preparedness plan . Plan mundial de la OMS de preparación contra la gripe. <http://OMS.com>
2. Global strategy for the progressive control of highly pathogenic Avian Influenza. <http://fao.org/ag/AGInfo/subject/es/health/diseases-cards/Guiding.pdf>
3. Guiding Principles for Highly Pathogenic Avian Influenza Surveillance and Diagnostic in Asian. <http://fao.org/ag/AGInfo/subject/es/health/diseases-cards/Guiding.pdf>
4. La gripe aviar. Programa de información internacional USINFO.STATE.GORV. Departamento de Estado de Estados Unidos.
5. Especial gripe aviar. Casos en aves y en humanos. Medidas de control en aves. Expansión de la gripe aviar. Peligro de los brotes de gripe aviar para los humanos. Tecnociencia. Abril 2006. http://www.tecnociencia.es/especiales/gripe_aviar/gripe_aviar.htm
6. Gripe aviar, cobertura completa. Organización Mundial de la Salud. <http://OMS.com>
7. Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Gripe. Ministerio de Sanidad y Consumo. Organización Mundial de la Salud. Mayo 2005. <http://OMS.com>
8. Recomendaciones técnicas y proyecto de estrategia mundial por la FAO(Organización para la agricultura y la alimentación) y el OIE(Office Internacional des Epizooties) <http://www.fao.org/ag/aginfo/subjects/en/health/diseases-cards/27septrecomm.pdf> y en http://www.fao.org/ag/aginfo/resources/documents/empres/AI_globalstrategy.pdf
9. Respuesta a la amenaza de una pandemia de gripe aviar. Medidas estrategicas recomendadas por la organización Mundial de la Salud. Abril 2006
10. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A reported to WHO. 27 Abril de 2006 http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_04_27