

MESA REDONDA SOBRE GRIPE AVIAR

ROUND TABLE ON BIRD FLU

HEGAZTI GRIPEARI BURUZKO MAHAI INGURUA

CELEBRADA EL DÍA 17 DE ENERO DE 2006 EN LA BIBLIOTECA DE BIDEBARRIETA Y ORGANIZADA POR LA ACADEMIA DE CIENCIAS MEDICAS DE BILBAO Y EL IGUALATORIO MEDICO QUIRURGICO

Juan Ignacio Goiria-Ormazabal (1), Francisco Dehesa-Santisteban (2), Mitxel Duñabeitia (3), Jose Maria Arteagoitia-Axpe (4), Juan Gestal-Otero (5), Juan José Badiola-Diez (6), Manuel L. Fernández-Guerrero (7)

(1) Vicepresidente Médico de la Academia De Ciencias Médicas de Bilbao. Bizkaia. España UE.

(2) Vicepresidente Veterinario de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Bizkaia. España UE.

(3) Director del Área Asistencial de IMQ. Bilbao. Bizkaia. España UE.

(4) Jefe del Servicio de Vigilancia y Promoción, Dirección de Salud Pública, Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco. Vitoria-Gazteiz. España UE.

(5) Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Santiago de Compostela. A Coruña. España UE.

(6) Catedrático de Sanidad Animal de la Facultad de Veterinaria. Universidad de Zaragoza y Presidente del Consejo General de Colegios Veterinarios de España. Zaragoza. España UE.

(7) Jefe del Servicio de Medicina Interna. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid. España UE.

Introducción

La organización de esta mesa redonda se debe a la necesidad de información veraz, actualizada e interdisciplinar de los sanitarios implicados, por la vigencia e importancia del brote de gripe aviaria y sus repercusiones desde el punto de vista de la salud animal en primer lugar y de la salud de la población afectada por la exposición al virus H5N1 y la posibilidad de una mutación que pueda originar una pandemia gripal.

La Academia de Ciencias Médicas de Bilbao y el IMQ firmaron un convenio de colaboración dentro del cual se enmarca la organización de esta mesa redonda.

Los ponentes son especialistas de reconocido prestigio en su ámbito de ejercicio profesional en los campos de la salud pública, salud alimentaria y medicina interna.

En los resúmenes que a continuación presentamos se enfoca el problema desde los puntos de vista epidemiológicos, etiológicos, preventivos, de la enfermedad de las aves y de diagnóstico y tratamiento en humanos.

Epidemiología y características del brote aviar H5N1. ¿Existe riesgo de pandemia?

José M^a Arteagoitia Axpe.

Jefe de Servicio de Vigilancia y Promoción

Dirección de Salud Pública.

Departamento de Sanidad.

Gobierno Vasco.

La gripe es una infección causada por un virus RNA muy variable de la familia Orthomyxovirida. Existen tres tipos de virus gripales A, B y C, en función de su material nuclear. El tipo A tiene diferentes subtipos determinados por las proteínas de su superficie, la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). Ambas glicoproteínas tienen un papel fundamental en el proceso infeccioso para entrar y salir de las células y en la respuesta del huésped. El virus gripal A es el principal responsable de las epidemias invernales de gripe que se repiten cada año con intensidad variable (gripe epidémica), mientras que el virus gripal B se presenta generalmente en brotes epidémicos más localizados. El virus gripal C está poco estudiado y guarda relación con casos esporádicos.

Los virus gripales tipo A que hoy circulan entre los humanos proceden de las aves acuáticas salvajes, predominantemente patos, gansos y gaviotas, que son su reservorio natural. Los 16 subtipos antigénicos de las glicoproteínas de superficie o hemaglutininas del virus y los 9 subtipos de la neuraminidasa que se han identificado hasta hoy, se han aislado en estas especies de aves que no muestran signos de enfermedad. A pesar de este remoto origen común, es importante no confundir los casos de gripe aviar en humanos, extraordinariamente infrecuentes, con los casos de gripe humana estacional (ordinaria o común) que aparecen cada año en los meses fríos en ambos hemisferios y que afectan a un gran número de personas. La infección en humanos por "gripe aviar" es excepcional aún cuando en los últimos años han surgido brotes de forma periódica: Hong-Kong en tres ocasiones,

Correspondencia:

Dr. José Ignacio Goiria-Ormazabal.

Academia de Ciencias Médicas de Bilbao.

Calle Lersundi, 9 - 5º. 48009 Bilbao. Bizkaia. España UE.

Correo electrónico: gacetamedica@gruponahise.com

Enviado: 24/05/07 Aceptado: 04/07/07

1997, cepa aviar A(H5N1) con 18 casos y 6 muertes, 1999, cepa A(H9N2), 2 casos no fatales y 2000, cepa A(H5N1) ocasionó 3 casos y 1 muerte. En 2003, en Holanda, un virus gripal A(H7N7) ocasionó 83 casos y 1 muerto, Canadá (H7N3) en 2004 registró 5 casos. Por último, desde 2003 se registran numerosos focos de gripe aviar A(H5N1) en varios países asiáticos (Vietnam, Tailandia, Camboya, Indonesia y China) y recientemente en Turquía que han ocasionado 152 casos y 83 fallecidos (hasta enero de 2006).

Brote de A(H5N1)

El brote actual de gripe aviar H5N1 carece de precedente histórico en su escala y extensión geográfica. Nunca antes en la historia de esta enfermedad habían estado afectados simultáneamente tantos países y afectadas tantas aves. El agente causal, el virus A/H5N1, se ha mostrado especialmente difícil de erradicar y hasta el momento, se han declarado brotes en República de Corea, Vietnam, Japón, Tailandia, Camboya, República Democrática Popular de Laos, Indonesia y China. Más recientemente, se han producido brotes en zonas de Croacia, Kazajstan, Federación Rusa, Turquía y Rumania.

Además el virus A/H5N1 ha cambiado su diversidad antigénica desde 1997 y a lo largo de estos años se han observado cambios en la epidemiología del virus: sobrevive más en el ambiente, ha incrementado el número de hospedadores y ha matado a mamíferos, previamente no afectados. Se siguen registrando casos humanos, y el virus se ha extendido a nuevos países, con el consiguiente aumento del tamaño de la población en riesgo. El hecho de que el virus sea ya endémico en algunas poblaciones de aves significa que el actual nivel de riesgo no podrá reducirse fácilmente.

Hasta el día de hoy, el contagio de las aves a los humanos ha tenido lugar por vía inhalatoria, tras un contacto directo con las aves o sus excretas. Los casos se han dado en personas expuestas de una forma directa y continuada a aves. No hay ninguna evidencia de que el contagio de las aves al ser humano se realice por vía alimentaria. Por lo tanto, a día de hoy, seguimos en fase 3 de alerta pandémica según lo establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS): Infección(es) humana(s) con un subtipo nuevo del virus de la gripe, pero sin transmisión persona a persona y con riesgo de casos esporádicos.

Pandemia Gripal

Pero para que un nuevo virus gripal, distinto a las cepas humanas previamente circulantes, pueda iniciar una pandemia, deben darse tres condiciones:

1. que este nuevo virus sea capaz de transmitirse de animales a humanos;
2. que este virus sea capaz de replicarse en humanos y causar enfermedad;

3. que este nuevo virus tenga capacidad de transmitirse de una persona a otra y pueda causar brotes en la comunidad.

Las dos primeras condiciones ya se han cumplido en el brote actual de AH5N1 ya que el virus es nuevo, no había circulado antes en humanos y ninguna persona tiene inmunidad previa frente a este virus. No es posible, con los conocimientos actuales, poder predecir en qué momento y/o lugar puede aparecer una nueva cepa gripal con características pandémicas ni tampoco las características de la misma. Se desconoce también la patogenicidad que tendrá el nuevo virus y a qué grupos de edad afectará.

El virus puede adaptarse a los humanos y adquirir capacidad de transmisión persona a persona por dos mecanismos, por una "reagrupación de genes", en el que se intercambia material genético entre virus humanos y virus aviares durante una infección simultánea en el propio humano o en otro animal como el cerdo. Otro mecanismo sería "mutación adaptativa" en la que mediante sucesivos contactos con los humanos fuera adquiriendo capacidad para infectar células humanas.

Desde el siglo XVI, se han documentado en promedio tres pandemias por siglo, con intervalos de 10 a 50 años. Los mayores conocimientos sobre las pandemias derivan de las tres pandemias acontecidas en el siglo XX en 1918-1919 (H1N1), 1957-1958 (H2N2) y 1968-1969 (H3N2). La pandemia de 1918, llamada "gripe española", fue la más grave y ocasionó entre 20 y 50 millones de muertes. Las pandemias gripales aparecen sin previo aviso y en cualquier época del año y presentaron oleadas sucesivas de actividad gripal pudiendo, incluso, ser la segunda oleada de la pandemia más grave que la primera.

Preparación ante una pandemia

Los máximos expertos en salud pública en el mundo y, en particular, la OMS vienen alertando del peligro de que el brote aviar H5N1 de origen a una nueva pandemia gripal. Históricamente, las pandemias de gripe han asolado el planeta por sorpresa, sin que los servicios de salud tuvieran apenas tiempo para prepararse. Los virus causantes de las pandemias de 1957 y 1968 se pudieron combatir con vacunas, la intervención más importante para reducir la morbilidad y la mortalidad, pero éstas llegaron tarde para tener un impacto decisivo. La situación actual es considerablemente distinta fundamentalmente porque estamos sobre aviso y ello nos brinda una oportunidad sin precedentes para prepararnos con miras a la pandemia.

Una pandemia gripal someterá al sistema sanitario y a los servicios de salud pública a un gran reto, pero el desafío de no acaba aquí sino que implicará a toda la sociedad. Toda la población será susceptible de verse afectada por el virus pandémico y el absentismo laboral afectará a los servicios esenciales (asistencia sanitaria, abastecimiento

de agua y energía, el transporte, comunicaciones, seguridad ciudadana, etc....).

Hasta la fecha las principales actividades de preparación frente a la pandemia en el mundo se han centrado en:

- Contener la expansión de la gripe aviar a nivel mundial.
- Preparación y ensayo de planes de respuesta específicos en cada país.
- Aumentar los esfuerzos para el desarrollo de una vacuna frente al virus potencialmente pandémico.
- Garantizar la compra y el suministro y almacenaje de medicamentos antivirales.

Además, la OMS insta a elaborar planes para afrontar una eventual pandemia gripe con el objetivo de:

- Reducir las oportunidades de infección en humanos.
- Reforzar la vigilancia epidemiológica para detectar casos sospechosos.
- Establecer medidas para prevenir la diseminación de la enfermedad.
- Reducir la morbilidad y mortalidad de los casos de enfermedad.
- Planes y protocolos para uso de antivirales y vacunas cuando estén disponibles.
- Establecer planes asistenciales para atender el aumento de demanda sanitaria.
- Asegurar el mantenimiento de los servicios esenciales.
- Minimizar el impacto económico y social.

Aunque no se considera factible detener la propagación del virus pandémico si se pueden paliar considerablemente sus efectos si cada país dispone de planes específicos y adaptados para afrontar el desafío de una pandemia gripal.

Gripe Aviaria: Aspectos Etiológicos y Preventivos

Juan J. Gestal Otero

Catedrático de Medicina Preventiva

Facultad de Medicina

Universidad de Santiago de Compostela .

Voy a realizar mi exposición en tres apartados. En primer lugar recordar las principales características del virus gripal; a continuación trataré de explicar las razones que hacen pensar que la pandemia puede ocurrir en un plazo más o menos corto de tiempo, y finalmente me referiré a la prevención, viendo en que momento del ciclo pandémico nos encontramos, cuales son las principales medidas de gestión del riesgo, y que hacer cuando se inicie la pandemia.

Características del Virus Gripal

El virus de la gripe es un virus RNA que pertenece a la familia de los *Orthomyxovirus*, género *Influenzavirus* con

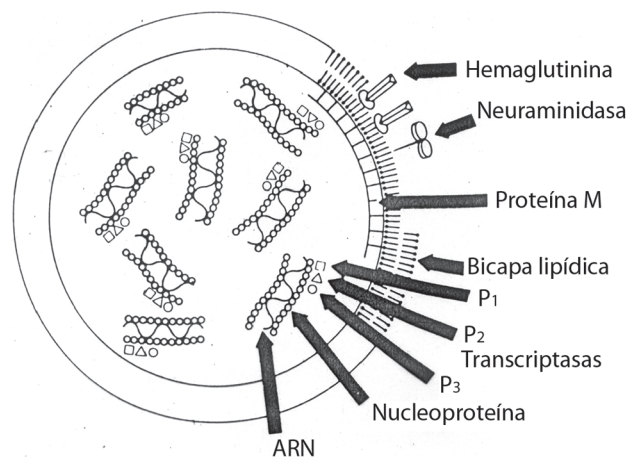


Figura 1. Estructura del virus de la gripe.

dos especies A y B, y un posible nuevo género con una especie el virus C sin interés epidemiológico.

En su superficie, embebidas en una doble capa lipídica, tiene numerosas espículas que corresponden a la hemaglutina, antígeno que le permite entrar en la célula, y a la neuraminidasa, antígeno que facilita la salida de la célula de los nuevos virus y por tanto la extensión de la infección, en una proporción de 4:1. Hay hasta 15 diferentes hemaglutininas y 9 neuraminidasas.

Su genoma está fragmentado (8 fragmentos los virus A y B y 7 el C), lo que favorece la recombinación en el caso de que una célula se infecte al tiempo con dos virus gripales diferentes. (Figura 1)

La gripe es una enfermedad de presentación invernal en forma de brotes anuales, epidemias polianuales y pandemias con intervalos variables que oscilan entre 15 y 39 años.

Las epidemias polianuales se deben a variaciones menores o deriva antigénica (antigenic drift) consistentes en cambios en algunos aminoácidos de los determinantes antigénicos de la hemaglutinina o de la neuraminidasa. Las pandemias se deben a variaciones mayores o saltos antigénicos (antigenic shift) que hasta la fecha se han explicado por recombinación genética (genetic reassortment) que puede ocurrir en células humanas o porcinas.

La gripe aviaria se conoce desde 1901, como una enfermedad altamente letal de las aves denominada peste aviaria, identificándose en 1955 al virus gripal como su agente causal.

Los virus aviares pueden ser de alta o baja patogenicidad, pudiendo estos últimos, en un momento determinado, adquirir alta patogenicidad. Los principales virus aviares son los virus H5, H7 y H9, existiendo potencialmente nueve subtipos diferentes de cada uno de ellos (N1,...N9). Los H5 y H9 pueden ser de alta o de baja patogenicidad, en tanto los H9 solo se han documentado de baja patogenicidad. Infecciones por virus H5 se han documentado en humanos causando en muchas ocasio-

nes una enfermedad grave con elevada letalidad. La infección por virus H7 es rara en humanos, pero puede ocurrir, y se caracteriza por conjuntivitis y afectación del tracto respiratorio superior.

¿Por qué la Pandemia ahora?

Una serie de razones y circunstancias que exponemos a continuación, hacen temer que en un plazo de tiempo no muy largo, pero en cualquier caso difícil de precisar, se vaya a producir una pandemia gripal.

Las pandemias gripales han ocurrido con cierta periodicidad. En el siglo pasado se han producido tres pandemias, en 1918 (la mal llamada gripe española), en 1957 (la gripe asiática) y en 1968 (la gripe de Hong Kong). El período de tiempo mayor entre pandemias ha sido de 39 años y ya han pasado 38 años desde la última pandemia lo que hace pensar que ya estamos muy cerca de la próxima.

En 1997 se describieron en Hong Kong los primeros casos humanos (18) y defunciones (6) por gripe aviaria debidos a un virus H5N1. En 2003 se produjo un nuevo brote en Holanda que sembró la alarma en Europa, en esta ocasión por un virus H7N7 (88 casos y 1 defunción) produciéndose transmisión interhumana, si bien con cuadros más leves de infecciones del tracto respiratorio superior y conjuntivales. A finales de 2003 se ha iniciado, en el sudeste asiático, un nuevo brote, que continúa en la actualidad, por un virus H5N1 afectándose Vietnam, Tailandia, Camboya, China e Indonesia, y recientemente Turquía, con elevada letalidad (**Tabla I**). También se han producido casos en Canadá y en Egipto. La afectación de aves en el delta del Danubio en Rumania, y la aparición de brotes en aves y casos humanos en Turquía han acabado de sembrar la alarma en Europa.

Recientemente se han producido cambios en la patogenicidad: Se ha pasado de poca transmisión persona a persona en los brotes de Hong Kong de 1997 (H5N1) y 1999 (H9N2), a transmisión común entre contactos en el brote de 2003 en Holanda (H7N7); la cepa H5N1 tiene una mayor patogenicidad con capacidad de causar enfermedad grave en el hombre; en las aves, aquellas que sobreviven a la infección excretan el virus durante al menos 10 días por vía oral y por las heces; los patos domésticos eliminan grandes cantidades de "virus ap" sin mostrar signos de enfermedad (reservorio silencioso); la cepa H5N1 de 2004 es más letal en animales de laboratorio y tiene mayor supervivencia ambiental que la H5N1 de 1997; el virus H5N1 se ha extendido en un amplio rango de huéspedes, y finalmente se ha producido un cambio en la conducta del virus en los reservorios en la primavera de 2005 han muerto más de 6.000 aves migratorias en una reserva natural de China central por un virus H5N1 ap.

Se resucitó el virus de la pandemia de 1918 a partir del cadáver de una persona fallecida que había sido enterrada en Alaska en terrenos prácticamente congelados y se comprobó que era un virus H1N1 con todos sus genes de origen aviar; que el virus de la pandemia de gripe asiática de 1957 había sido el resultado de la combinación del virus humano H1N1 de 1918 con un virus aviar H2N2 incorporando tres nuevos genes aviares (HA, NA y PB1), y que el virus de Hong Kong de 1968 fue el resultado de la recombinación del H2N2 con un virus aviar H3, incorporando dos nuevos genes HA y PB1.

El virus de 1918 es capaz de multiplicarse y formar placas en cultivos de tejidos en ausencia de tripsina (utilizando al parece la tripsina de los tejidos merced a la neuraminidasa); es 100 veces más letal en ratón que cualquier otro virus gripal, y es susceptible a compuestos de adamantina e inhibidores de la neuraminidasa.

Observaron que entre los virus humanos, incluido el de 1918 y los virus aviares existían tan solo 10 diferencias en las tres proteínas que forman la polimerasa (5 aminoácidos en PB2; 4 aminoácidos en PA y 1 aminoácido en PB1), y análisis filogenéticos sugieren que la cepa humana de 1918 es el resultado de una mutación adaptativa de una cepa aviaria. Por tanto cuantos más casos humanos de gripe aviaria se produzcan más son las posibilidades de que el virus aviario se adapte al hombre y pueda producirse la pandemia. De hecho, varios virus H5N1 aislados en humanos (Hong Kong, 1997 y Vietnam, 2004) ya tienen cambios en uno de los 5 aminoácidos de la PB2, identificados como importantes para que el virus de 1918 infectase al hombre. Además, el papel de la PB1 puede ser crítico, puesto que tanto en 1957 como en 1968, fue transferida con la HA durante la recombinación.

Es necesario por tanto aunar los esfuerzos mundiales para poner fin a la pandemia de gripe aviaria prestando ayuda a todos los países afectados. A tal fin hoy (17 de enero de 2006) se ha iniciado una reunión en Beijing para recaudar fondos para luchar contra la pandemia de gripe aviaria y humana. La UE aporta 80 millones de euros para combatir la transmisión del virus en los países en desarrollo, en particular en Asia.

Prevención

En primer lugar veamos en que fase y nivel del ciclo de la pandemia de la gripe nos encontramos actualmente; a continuación cuales son las medidas de gestión del riesgo, y finalmente que debe hacerse cuando se inicie la pandemia.

Tabla I. Casos y defunciones humanas por gripe aviaria. (Fecha actualización: 11-01-06).

Año	Lugar	Subtipo	Casos	Defunciones	Transmisión interhumana
1997	Hong Kong	H5N1	18	6	Si
1999	Hong Kong y China	H9N2	2 (+ 5 en China continental)	0	Incierta
2002	Virginia	H7N2	1 (Evidencia serológica)	0	No
2003	China y Hong Kong	H5N1	2 (3 ?)	1 (2 ?)	?
2003	Holanda	H7N7	89	1	Si
2003	Hong Kong	H9N2	1	0	No
2003	Nueva York	H7N2	1	0	
2004	Canadá	H7N3	2		
2003-2006	Tailandia	H5N1	22	14	Posible en un cluster familiar
	Vietnam		93	42	
	Camboya		4	4	
	Indonesia		16	11	
	Turquía		15	4	
	TOTAL:		147	78	

¿Dónde estamos?

Actualmente nos encontramos en la fase 0 nivel 2: Dos o más personas infectadas con un nuevo subtipo, y las medidas preventivas específicas a adoptar en este momento, de acuerdo con el Plan de Preparación para la Pandemia consisten en confirmar la cepa e identificar la fuente.

Medidas de gestión del riesgo

Consisten en actuaciones en los diferentes eslabones de la cadena epidemiológica (**Figura 2**) que tienen como finalidad:

1. Detener la propagación de la epizootia mediante la vacunación de las aves y el sacrificio de las aves infectadas y expuestas.
2. Reducir la posibilidad de coinfección humana por virus gripales, mediante la vacunación de las personas expuestas, que según la OMS son las personas que vayan a estar en contacto con aves de corral o granjas de aves con casos sospechosos o confirmados de gripe aviar H5N1; el personal sanitario con relación con casos sospechosos o confirmados de gripe H5N1, y el personal de emergencias en las áreas donde se han confirmado brotes de H5N1 en aves.

3. Proteger a los trabajadores mediante el uso de los equipos de protección personal (EPIs) tales como guantes, mascarillas, batas, etc.; la quimioprofilaxis, y la vacunación.

¿Qué hacer cuando se inicie la pandemia?

La señal de alarma del inicio de la pandemia será sin duda un cluster de pacientes muy relacionados en tiempo y lugar, así como la aparición de casos en el personal sanitario que ha atendido a los pacientes afectados.

Las estrategias frente la pandemia, cuando esta se inicie consisten en:

- a) Mejorar el sistema de Vigilancia Epidemiológica tanto en la detección de casos como en la vigilancia por el laboratorio (monitorizar los virus circulantes al objeto de detectar cambios y realizar su caracterización antigénica y genética; selección y desarrollo de prototipos de cepas pandémicas para vacunas, y de reactivos para diagnóstico y ajuste de los test diagnósticos recomendados).
- b) Retrasar la extensión de la enfermedad mediante el uso de los quimioprolácticos (osetalmivir) entorno a los casos, con una administración en círculo para tratar de yugular el brote inicial e impedir la extensión de la enfermedad. Para este fin también se pueden utilizar vacunas frente a la cepa aviaria H5N1 circu-

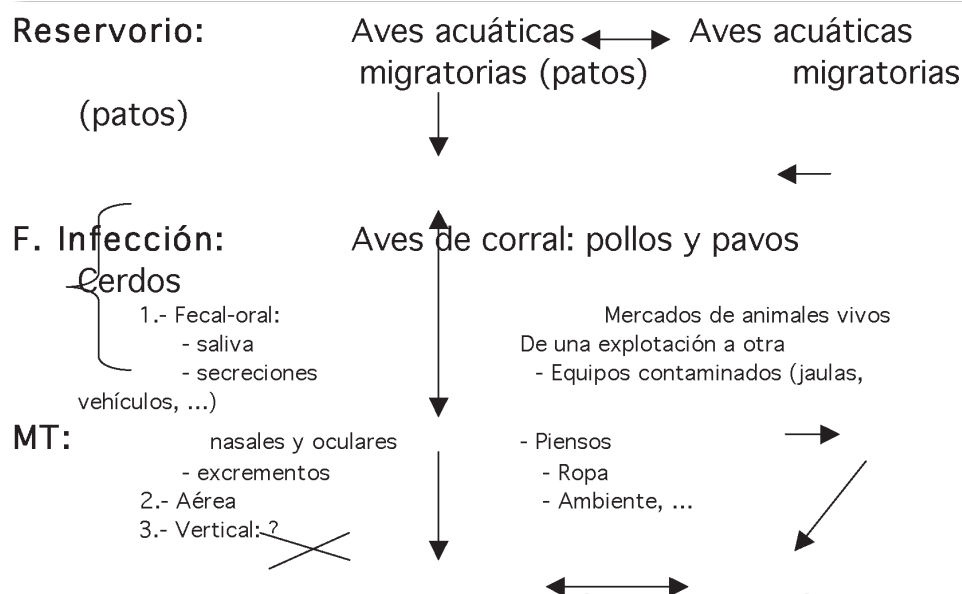


Figura 2. Cadena epidemiológica de la gripe aviaria

lante que sin duda se parecerá más a la cepa pandémica que las cepas de las vacunas de temporada. Estas vacunas también podrían administrarse preventivamente al personal de primera intervención en caso de pandemia gripal (sanitarios, personal de servicios de emergencia,...). Otra medida importante consiste en limitar los movimientos de la población de las áreas afectadas.

c) Acelerar el desarrollo de la vacuna frente a la cepa pandémica. Hay en relación con esto una serie de cuestiones críticas tales como:

- Reducir el tiempo de fabricación (el desarrollo y preparación de la cepa lleva de 2-3 meses). Para ello se ha sugerido disponer de un almacén de subtipos que permitiese preparar rápidamente una vacuna para la primera oleada de gripe.
- La autorización de la comercialización consume otros 3 meses. Para reducir este tiempo se ha propuesto, por parte de los organismos reguladores, que las empresas fabricantes tramiten y sometan a aprobación antes de la pandemia el "expediente pandémico básico" que comprende los procesos de producción y las estrategias de ensayo, dejando para cuando aparezca a pandemia la aprobación de la modificación pandémica.

d) Incrementar la capacidad de producción mundial de vacunas frente a la gripe, que es actualmente de tan solo 300 millones de dosis de la vacuna de temporada (de la pandémica se podrían fabricar tres veces más al no llevar más que un tipo de virus). Por lo que respecta a nuestro país, no disponemos de un laboratorio productor (en estos últimos meses trascendieron a los medios gestiones de un laboratorio para

instalar una fábrica en la Comunidad de Madrid, pero el tema al parecer no está definitivamente cerrado). Si no tenemos un laboratorio fabricante en España dependeremos de laboratorios de otros países, y en caso de pandemia estos se verán muy presionados por la población de su país para que no exporten vacuna en tanto no estén satisfechas todas las necesidades nacionales.

- Aumentar el rendimiento de la vacuna disminuyendo la cantidad de antígeno de cada dosis; utilizando otras vías de administración como la vía intradérmica, y adicionándole un adyuvante.
- Otro problema adicional es conjugar la capacidad de producción de vacuna para la gripe estacional y para la gripe pandémica.
- Reducir la morbimortalidad y los trastornos sociales, e investigación para orientar las medidas de respuesta.

No quiero terminar sin dejar constancia de la ejemplar labor de los profesionales sanitarios que ponen en riesgo sus vidas, en el cumplimiento de su deber, atendiendo a los pacientes en las epidemias. La sociedad es consciente de ello y muestra su reconocimiento. Aquí traigo el de la ciudad de Santiago de Compostela con esta lápida (**Figura 3**) que se encuentra colocada en el claustro bajo de la Facultad de Medicina y Odontología de Santiago de Compostela con la que se ofrece un homenaje de gratitud y admiración a todos los médicos que prestaron abnegados servicios en la ciudad de Santiago durante la epidemia de gripe de 1918, y personalizada en el Dr. Narciso Carrero Goyanes fallecido en el cumplimiento de tan humanitario deber.

La Gripe Aviar, aspectos de la enfermedad en las aves, situación actual

Juan José Badiola Diez

Catedrático de Sanidad Animal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza y Presidente del Consejo General de Colegios Veterinarios de España

Los virus Influenza tipo A afectan a varias especies animales entre las que figuran las aves, cerdos, caballos y mamíferos marinos, provocando en ellos una enfermedad generalmente muy contagiosa.

La enfermedad en las aves

La gripe en las aves, afecta a un elevado número de especies, pero muy en particular a las gallinaceas, sobre todo gallinas y pavos. En éstas, el virus provoca un cuadro clínico caracterizado por un estado de abatimiento, fiebre, anorexia y erizamiento de las plumas. Asimismo, se observa un edema facial y de la cresta y barbillas, que a su vez muestran un aspecto cianótico. Estas manifestaciones se asocian otras propias de un cuadro respiratorio, con rinitis, sinusitis, traqueitis y neumonía, digestivo, con diarrea y en ocasiones también nervioso. Es habitual la presencia de una grave afectación vascular, con múltiples hemorragias y edemas. La enfermedad suele provocar la muerte en pocos días en los animales afectados.

En las aves existen dos tipos de virus gripe: los de baja patogenicidad y los altamente patógenos. Los primeros son los que causan con más frecuencia brotes de gripe aviar en el mundo y provocan una morbilidad y mortalidad baja o media en las granjas. Los segundos, mucho menos frecuentes, son responsables de brotes de aparición súbita, con una morbilidad y mortalidad muy elevadas, de evolución fulminante y acaban provocando, si no se controlan a tiempo, epidemias de gripe aviar que suponen un riesgo para los humanos. No obstante, es preciso tener en cuenta que un brote provocado por virus influenza poco patógeno, si no se controla debidamente puede convertirse en un episodio de gripe de alta patogenicidad.

Los brotes de gripe aviar se controlan estableciendo medidas estrictas de aislamiento, cuarentena y evitando todo movimiento animal. Todo ello acompañado del sacrificio de los animales afectados o sospechosos de estarlo. En los brotes provocados por virus de baja patogenicidad se han empleado para su control vacunas específicas, lo que no se recomienda cuando el foco está producido por virus de alta patogenicidad.

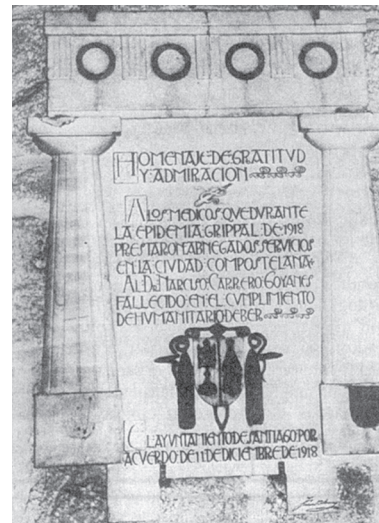


Figura 3. Esta lápida se encuentra en el claustro de la Facultad de Medicina y Odontología de Santiago de Compostela

El papel de las aves acuáticas migratorias

Se sabe que las aves acuáticas palmípedas migratorias (patos, gansos, cisnes, gaviotas entre otras) son el reservorio natural de estos virus, ya que pueden hallarse infectadas, no sufrir la enfermedad, pero actuar como transmisoras. En sus rutas migratorias viajan a largas distancias y pueden transmitir los virus a otras aves silvestres o domésticas de lugares lejanos.

El brote de gripe aviar provocado por el virus H5N1

La primera aparición del virus Influenza H5N1 se produce en Diciembre de 1997 en Hong Kong, provocando la afectación de un elevado número de aves e incluso algunos casos en humanos. Las autoridades de la colonia deciden el sacrificio masivo de toda la población aviar por miedo a que la situación pudiera evolucionar desfavorablemente y constituir el germen de una pandemia.

En Diciembre de 2003 el virus reaparece en Corea del Sur, un país que cuenta con una gran población de aves domésticas. Pronto se extiende a otros países del área, como Japón, China, Vietnam, Tailandia, Camboya, Laos, Malasia e Indonesia, afectando a un elevado número de aves domésticas y silvestres. Las medidas establecidas para su control ha conducido a la eliminación de más de 200 millones de aves, por lo que ha supuesto un serio perjuicio para la economía de algunos de esos países.

En el verano de 2005, se detectan casos en aves silvestres y domésticas en el norte del continente asiático y durante el otoño de ese mismo año el virus es transportado por aves migratorias a Europa, apareciendo brotes de la enfermedad en países balcánicos y también en Turquía y países de Oriente Próximo. A comienzos del año 2006 se detectan brotes en África y en varios países de la UE.

En España no se han registrado brotes, aunque existe riesgo de que aparezca alguno, producido por la transmisión del virus por aves acuáticas procedentes de otros países europeos o de África. Para ello se ha establecido un sistema de vigilancia especial en diversos humedales del país

Implicación alimentaria

Es bien sabido que los virus influenza son muy termolábiles, ya que se destruyen a una temperatura de entre 60 y 70 °C, por lo que el consumo de carne de aves o huevos cocinados en las condiciones adecuadas, neutraliza el posible peligro de contagio por su ingestión.

Los riesgos de una pandemia gripal, Aspectos Clínicos

Manuel L. Fernández Guerrero
Jefe del Servicio de Medicina Interna.
Fundación Jiménez Díaz
Universidad Autónoma de Madrid.

La reaparición de la gripe como enfermedad pandémica se presenta en la actualidad como una posibilidad inesperada y en cierta medida aterradora. A nuestra avanzada sociedad industrial occidental, orgullosa de sus logros científico-técnicos, le cuesta entender que una enfermedad infecciosa pudiera extenderse con rapidez por todo el mundo ocasionando sufrimiento y muerte. En el ánimo de la mayoría de nosotros, que vivimos en el mundo desarrollado, está arraigada la creencia de que las enfermedades infecciosas han sido vencidas por las vacunas, los antibióticos y un sofisticado sistema higiénico-sanitario. Nada más lejos de la realidad. En los últimos 30 años un buen número de nuevas enfermedades infecciosas han sido reconocidas y otras, enemigos conocidos del pasado, han reaparecido con nuevas caras. La enfermedad de los legionarios, el SIDA o el recién llegado SARS son buenos ejemplos de lo primero mientras que la tuberculosis multi-resistente, la malaria o las infecciones estafilocócicas y desde luego la gripe pandémica podrían ser exponentes de lo segundo.

La gripe es una enfermedad altamente contagiosa. Posiblemente ninguna bacteria o virus respiratorio tiene tan alta contagiosidad como el virus influenza. La infección se transmite con suma facilidad en el ámbito familiar, laboral e institucional. Pero incluso los contactos casuales, en bares, medios de locomoción y otros tienen un riesgo elevado de infección inter-personal. Un único pasajero enfermo tosiendo en un avión durante un viaje intercontinental pueda infectar al 80-100% de los pasajeros.

Como es bien conocido, la gripe nos visita casi todos los años. Los virus influenza, gracias a pequeñas mutaciones en la glicoproteína que permite su anclaje en el epitelio respiratorio, la hemaglutinina (HA) y en la neuraminidasa (NA) que hace posible la liberación de los nuevos viriones de la célula infectada, pueden eludir la acción de los anticuerpos neutralizantes y consiguen así una población susceptible. Estos pequeños cambios antigénicos hacen posible la periódica aparición de la gripe como enfermedad epidémica de carácter anual o bianual. Pero además, en ocasiones ocurren cambios más intensos por medio de los cuales se producen nuevos virus no conocidos para la mayoría o la totalidad de la población. Estos virus, que pueden producirse por recombinación genética entre virus aviares y humanos o por un mecanismo más lento de adaptación de virus aviares a mamíferos incluyendo seres humanos, producen pandemias cuya gravedad no es posible anticipar.

Las pandemias gripales ocurren periódicamente sin un ritmo determinado. En la actualidad no es posible predecir con exactitud el riesgo de pandemia. Se han contabilizado más de 10 pandemias gripales en la historia humana, 3 de ellas en el pasado siglo XX. La situación de alerta actual promovida por la OMS y otras agencias internacionales incluyendo los CDC norteamericanos y europeos, ha venido motivada por la aparición de un nuevo virus de origen aviar, el llamado H5N1, capaz de transmitirse al hombre produciendo una grave enfermedad pulmonar y sistémica con una elevada mortalidad. Si este organismo u otro similar, adquiriese la capacidad de transmitirse con facilidad entre personas, una pandemia mundial de gripe sería inevitable.

El virus H5N1 fue detectado por vez primera en la provincia china de Guandong en 1996 (A/Gs/Gd/96). Los primeros casos en personas ocurrieron en HongKong en 1997 en forma de brote que afectó a 18 personas que trabajaban en una granja avícola matando a 6 de ellas. Aunque la infección en las aves se controló, se extendió posteriormente por distintos países del sudeste asiático produciendo una elevadísima mortalidad en aves. Se calcula que murieron o fueron sacrificadas más de 150 millones de pollos y gallinas. Los casos en humanos han sido hasta la fecha más de 170, con una mortalidad superior al 50%. Aunque se han descrito algunos casos en los que era posible la transmisión interpersonal, la práctica totalidad de los casos hasta ahora han ocurrido como consecuencia de una estrecha relación con aves enfermas. Es tranquilizador pensar que dadas las enormes concentraciones de aves de corral y personas en la región del sudeste asiático, el hecho de que el número de enfermos haya sido escaso, indica que la transmisión desde las aves a las personas es difícil.

Por otra parte, es menos tranquilizador saber que el virus H5N1 es un organismo versátil capaz de modificar su genoma y adaptarse con relativa facilidad al medio y los hospedadores. Es seguro que el H5N1 encontrado

Resumen aspectos clínicos

Gripe. Clínica

• *Gripe benigna*: Desarrollo súbito, fiebre, mialgias, cefalea, dolor de garganta y tos seca. Menos frecuentes son ronquera, lagrimeo, fotofobia, secreción nasal. Entre 3 y 5 días. Convalecencia prolongada.

• *Gripe complicada* *:

- Neumonía viral (fiebre y disnea)
- Neumonía bacteriana (sepsis, toxemia, shock)
- Miositis y Rabdomiolisis
- Síndrome e Reye (encefalopatía, fracaso hepático)
- Miocarditis y pericarditis
- Meningoencefalitis, Guillain Barré

*Pacientes debilitados

Clínica de la Gripe Aviar H5N1

Edad	16 años (1-60 años)
Sexo masculino (%)	42
Exposición directa	83
Fiebre	100
Cefalea	22
Mialgias	17
Diarrea	35
Tos	90
Espujo	30-76
Dolor de garganta	25-70
Rinorrea	53-58
Disnea	76-100
Infiltrados pulmonares	61-100
Linfopenia	50-80
Trombopenia	33-80
Enzimas hepáticas	61-83

N Engl J Med 2005;353:1374-84

Gripe Aviar: Evolución y Mortalidad

Insuficiencia respiratoria %	70-100
Insuficiencia cardíaca	41
Insuficiencia renal	10-22
Tratamiento:	
Amantadina	
Oseltamivir	25 pacientes
Mortalidad %	64 (33-100)

N Engl J Med 2005;353:1374-84

Tratamiento de la Gripe

- Sintomático.
- Antiviral: Amantadina / rimantadina (influenza A: 200 mg, 3-5 días)
- Inhibidores de neuraminidasa:
 - Zanamivir (inhalaado)
 - Oseltamivir 75 mg/12h/oral/5-7 días
- Otros: Ribavirina (aerosoles)
- Tratamiento de soporte vital.
- Antibióticos

Moscona A. N Engl J Med 2005;353:1363-73

en los mercados de aves de HongKong en 2001 era diferente del original a través intercambios con otros virus aviares no identificados. El genotipo predominante del H5N1 actual (genotipo Z), ha ampliado el número de hospedadores para incluir gatos, leopardos, tigres y perros y presenta mayor patogenicidad para ratones y hurones que el aislamiento de 1997. Además, se han observado cambios en un aminoácido del gen PB2, similares a los encontrados en el virus pandémico de 1918, que podrán facilitar su adaptación a mamíferos. Este es el escenario actual: La última pandemia gripal ocurrió en 1967 y en el momento presente han aparecido nuevos virus gripales de origen aviar que incluyen H5N1 y también otros como H7 y H9 capaces de producir enfermedad severa en humanos. Disponemos hoy de una tecnología que permite observar cambios genéticos y de comportamiento en los virus gripales. La recuperación y "resurrección" del virus de la gripe pandémica de 1918 está aumentando muy rápidamente el conocimiento de la biología de estos virus y los cambios genéticos necesarios para su adaptación a los seres humanos. Mientras tanto, la infección en las aves se ha ido extendiendo hacia el oeste y está hoy pre-

sente en África y algunos países europeos. Esto da más oportunidades para la expansión mundial de la gripe aviar y abre nuevos caminos al virus H5N1 en su periplo evolutivo.

Aspectos clínicos

La infección H5N1 de los seres humanos es una grave infección que, a diferencia con la gripe común, corrientemente causa neumonía o bronconeumonía viral que determina hemorragia pulmonar, distrés respiratorio e insuficiencia respiratoria aguda. La infección tiene carácter sistémico y se ha aislado el virus H5N1 en mucosa intestinal y líquido cefalorraquídeo en casos de diarrea severa y meningoencefalitis. Considerados globalmente los casos hasta la fecha declarados, la mortalidad es superior al 50%, llegando en algunas series al 80%.

El genotipo Z H5N1 es en la actualidad resistente a los adamantanos. Los fármacos inhibidores de la neuraminidasa, zanamivir y oseltamivir, son activos. En la gripe común, estos fármacos ejercen un efecto beneficioso modesto, con disminución del periodo febril en torno a 1 o 2 días. Son más

activos si se utilizan precozmente en el curso de la infección. No hay certeza de que disminuyan el riesgo de complicaciones y su eficacia en el tratamiento de la infección H5N1 es aún desconocido. En las pequeñas series publicadas hasta la fecha, su efecto no ha sido muy aparente, con tasas de mortalidad en pacientes tratados con oseltamivir del 50%. Preocupante es la observación reciente de casos que desarrollaron resistencia a oseltamivir después de solo 1-4 días de tratamiento.

Nadie sabe cuando va a ocurrir la próxima pandemia gripal y ni siquiera si estará producida por el virus H5N1 o alguna otra variante. Pero existe un consenso general de que finalmente se producirá. Las organizaciones internacionales, autoridades comunitarias, nacionales y autonómicas se preparan para tal eventualidad. Sin embargo, creo que es también necesaria una concienzuda preparación a nivel local. Se incluyen aquí algunas sugerencias para el debate a nivel hospitalario.

Conclusiones:

La gripe Aviaria es a la fecha actual un problema de salud pública de primera magnitud que afecta a países en vías de desarrollo cuya economía alimentaria se basa en explotaciones familiares al aire libre con aves gallináceas, patos y pavos, sin ningún control sanitario y que es muy difícil de contener desde el punto de vista de la propagación del virus.

La enfermedad del ave es de dos tipos de baja y de alta mortalidad siendo este último mortal y se propaga por vía respiratoria, por heces a las demás aves y a otros animales incluidos los humanos además por ingesta de aves contaminadas sin cocinar.

El papel de las aves migratorias anátides (Gansos, patos, cisnes y gaviotas) en general son reservorio del virus que pueden transmitirlo a aves silvestres y de corral, incluso mamíferos por ingesta de aves contaminadas (gatos, etc.)

Desde el punto de vista alimentario el virus influenza H5N1 es muy termolabil se destruye con calor a 60-70°C, por lo que el contagio a humanos de aves o huevos cocinados no conlleva peligro.

Las medidas de gestión del riesgo incluyen: la contención de la epizootia mediante la vacunación de la aves y destrucción de las aves contaminadas o expuestas, vacunación antigripal en trabajadores expuestos (aves) para evitar la coinfección y la utilización de EPIs adecuados de protección.

La O.M.S. fija la prioridad para contener la pandemia en el sentido de reducir la oportunidad de infección (contención del foco), extremando la vigilancia epidemiológica, planes y protocolo para el uso de antivirales y vacunas cuando estén disponibles y planes asistenciales que incluyen actuaciones interdisciplinares que recojan las actuaciones desde el punto de vista alimentario (Veterinario), asistencial (atención primaria, hospitalaria) y de aislamiento mediante cuarentena.

En cuanto a la clínica en humanos, la mayor gravedad se circunscribe a la afectación del aparato respiratorio (bronconeumonía, distress respiratorio e insuficiencia respiratoria aguda) con una mortalidad superior al 50%.

En cuanto al diagnóstico se circunscribe a la clínica y a comprobación microbiológica que incluye protocolo de recogida, transporte y procesamiento de las muestras en laboratorio. En cuanto al tratamiento se deben utilizar precozmente antivirales del tipo de Inhibidores de la Neuraminidasa: Zanamivir (inhulado) y Oseltamivir, aunque se están observando resistencias también a estos antivirales. Además se incluye tratamiento sintomático y de sostén.

En cuanto a la prevención se deben instaurar medidas de tipo formativo e informativo a los profesionales implicados en el control, detección y tratamiento de esta enfermedad dotándolos, además de los elementos adecuados de diagnóstico, tratamiento y protección "EPIs" (equipos de protección personal: guantes, máscaras, batas, etc.) así como la vacunación específica, cuando este disponible, ya que son personas de máximo riesgo y esenciales en todo el proceso de control de la pandemia.

Por último se debe de informar a la población de forma adecuada a quien va dirigida dejando claro que la situación puede controlarse:

1. Por el tipo de exploraciones avícolas que tienen un mayor control en los países de la CEE.
2. Por la existencia de un sistema sanitario de vigilancia epidemiológica tanto a nivel primario como hospitalario que puede minimizar los efectos de esta enfermedad.

Bibliografía

1. WHO/OMS. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/index.html
2. CDC. <http://www.cdc.gov/flu/avian/index.htm>.
3. Webster RG et al. H5N1 Outbreaks and Zoonotic Influenza. *Emerging Infectious Diseases* 2006, 12;1:3-8 Potter CW. A history of influenza. *J Applied Microbiology* 2001;91:572-579.
5. Trampuz A et al. Avian Influenza: A New Pandemic Threat?. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:523-530.
6. Dowdle WR. Influenza Pandemic Periodicity, Virus Recycling, and the Art of Risk Assessment. *Emerging Infectious Diseases* 2006, vol 12;1:34-39.
7. Klemperer MS, Shapiro DS. Crossing the Species Barrier - One Small Step to Man, One Giant Leap to Mankind. *N Engl J Med* 2004, 350;12: 1171-1172
8. Hien TT, de Jong M, Farrar J. Avian Influenza - A Challenge to Global Health Care Structures. *N Engl J Med* 2004, 351;23: 2363-2365
9. MLL Genugten, MLA Heijnen, JC Jager. Scenario analysis of the expected number of hospitalisations and deaths due to pandemic influenza in The Netherlands. RIVM report 282701002/2002.
10. Kilbourne ED. Influenza Pandemics of the 20th Century. *Emerging Infectious Diseases* 2006, 12;1:9-14
11. WHO/CDS/CSR/GIP/2005.5. ALERTA EPIDÉMICA Y RESPUESTA. Plan mundial de la OMS de preparación para una pandemia de influenza. Función y recomendaciones de la OMS para las medidas nacionales antes y durante las pandemias.
12. WHO/CDS/CSR/GIP/2005.4. WHO Checklist for influenza pandemic preparedness planning. WHO/CDS/CSR/GIP/2005.5. Who global influenza preparedness plan. Fauci AS. Pandemic Influenza Threat and Preparedness. *Emerging Infectious Diseases* 2006, 12;1: