ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

58ª ASAMBLEA MUNDIAL DE LA SALUD
Punto 13.9 del orden del día provisional

A58/13
7 de abril de 2005

Fortalecimiento de la preparación y respuesta ante una pandemia de gripe

Informe de la Secretaría

1. En su resolución WHA56.19, la Asamblea de la Salud expresó su preocupación por la falta general de preparación nacional y mundial para una futura pandemia de gripe. La resolución instaba a los Estados Miembros a que elaboren y apliquen planes nacionales de preparación para pandemias de gripe y pedía al Director General que continúe liderando la preparación para pandemias, particularmente fortaleciendo la vigilancia mundial de la gripe.

2. Desde enero de 2004 han tenido lugar varios incidentes que han afectado tanto a la salud humana como a la salud animal y han llevado al mundo más cerca de una pandemia de gripe que en ningún otro momento desde 1968. Mientras que las pandemias anteriores siempre se han anunciado con una explosión de casos, los sucesos de 2004, con el apoyo de la vigilancia epidemiológica y virológica, han dado al mundo una advertencia sin precedentes sobre la posibilidad de que estemos en una situación de pandemia inminente. También han brindado una oportunidad sin precedentes para intensificar las actividades de preparación.

3. Habida cuenta de la naturaleza continuamente cambiante de los virus de la gripe, la aparición de pandemias desafía toda predicción en cuanto al momento, la cepa causante o la gravedad y la repercusión internacional de la enfermedad. En cambio, se conocen bien las condiciones que favorecen la aparición de virus pandémicos, y esas condiciones se están cumpliendo de forma creciente. Por consiguiente, la prudencia dicta que todos los países, con el apoyo de la OMS, inicien o intensifiquen las actividades de preparación con carácter urgente.

LA AMENAZA DE LA PANDEMIA

4. La preocupación ante la posible inminencia de una pandemia surgió en enero de 2004, cuando Tailandia y Viet Nam notificaron sus primeros casos de gripe aviar en seres humanos provocada por la cepa H5N1 del *Influenzavirus* A. Esos casos estaban directamente vinculados a brotes de gripe aviar H5N1 hiperpatógena en aves de corral, sin precedentes en la historia, que comenzaron en 2003 y rápidamente afectaron a ocho países asiáticos;[1] se cumplían todos los requisitos para el inicio de una pandemia, salvo uno: la eficiencia de la transmisión entre seres humanos.

[1] Camboya, China, Indonesia, Japón, República de Corea, República Democrática Popular Lao, Tailandia y Viet Nam.

5. Se han producido tres oleadas de gripe aviar. La propagación inicial del virus H5N1 entre las aves de corral, que llevó a la muerte o el sacrificio de más de 120 millones de aves, se vio acompañada por 35 casos humanos, de los que 24 resultaron mortales. Esos casos humanos se produjeron solamente en Tailandia y Viet Nam, entre enero y marzo de 2004. Las investigaciones epidemiológicas, realizadas con apoyo de la OMS, vincularon la mayoría de los casos humanos al contacto directo con aves enfermas criadas en corrales domésticos, y no en explotaciones comerciales.

6. En la mayoría de los países se emprendieron actividades de control en gran escala encaminadas a eliminar el virus de su huésped animal. Los principales brotes en aves de corral en Tailandia y Viet Nam decayeron rápidamente hacia principios de marzo de 2004. Tras un breve periodo de calma, no obstante, la actividad de la enfermedad comenzó a aumentar en julio, cuando se notificaron nuevos brotes en Camboya, China, Indonesia, Tailandia y Viet Nam. En agosto, Malasia informó de su primer brote. Aunque el número de aves afectadas fue mucho menor en esta segunda oleada (menos de un millón), también se produjeron casos en seres humanos. Entre agosto y octubre se notificaron nueve casos, de los cuales ocho fueron mortales, en Tailandia (cinco casos) y en Viet Nam (cuatro casos).

7. En diciembre de 2004 comenzó una tercera oleada de gripe aviar en Tailandia y Viet Nam, con brotes posteriores en Camboya, Indonesia y la República Democrática Popular de Corea. Camboya notificó un primer caso humano, mortal, a principios de febrero de 2005. Hasta mediados de marzo de 2005, Viet Nam ha notificado 24 casos humanos en esa tercera oleada, 15 de ellos mortales.

8. Hasta mediados de marzo de 2005, el virus H5N1 ha provocado 74 casos humanos confirmados, de los cuales 49 han sido mortales. En todos ellos resultan sorprendentes dos características: la abrumadora concentración de casos en niños y adultos previamente sanos y la muy elevada mortalidad. No se dispone hoy en día de explicación para esta pauta de morbilidad poco habitual, ni es posible calcular una tasa de letalidad fiable, pues los casos de infección leve o asintomática, cuya existencia se ha constatado, pueden pasar desapercibidos, y no se ha llevado a cabo ningún estudio para estimar la incidencia de infección entre la población en riesgo. Además, se ha comprobado en investigaciones recientes que pueden darse casos graves de la enfermedad exentos de síntomas respiratorios; por consiguiente, aumenta más aún el riesgo de que se pasen por alto algunos casos y cabe imaginar que la carga de la infección podría ser mayor de lo que indican los casos notificados.

EVOLUCIÓN DE LA AMENAZA

9. Aunque la segunda y tercera oleadas de brotes han sido mucho menos llamativas por lo que se refiere al número de animales y de personas afectados, han demostrado varias características poco comunes. Esas características, confirmadas por las conclusiones de recientes estudios epidemiológicos y de laboratorio, sugieren que el virus puede estar evolucionando de formas que propician cada vez más el inicio de una pandemia.

10. Los datos indican que el virus H5N1 es ahora endémico en algunas partes de Asia y ha establecido un nicho ecológico permanente en las aves de corral. El riesgo de que se produzcan nuevos casos humanos seguirá presente, al igual que las oportunidades de que surjan virus pandémicos. Los estudios comparativos de muestras de virus a lo largo del tiempo revelan que la cepa H5N1 se ha vuelto progresivamente más patogénica para las aves de corral y que ahora es más resistente que en el pasado y sobrevive varios días más en el medio ambiente. También hay datos que indican los virus H5N1 están ampliando su gama de huéspedes entre los mamíferos. Por ejemplo, se ha demostrado recientemente que provoca una forma grave de la enfermedad y la muerte en especies que previamente no se consideraban susceptibles a la in-

fección por ningún virus de la gripe de tipo A, como los tigres (*Pantera tigris*) en cautividad y los gatos domésticos infectados en el laboratorio.

11. Otra observación sorprendente es la detección del virus H5N1 hiperpatógeno en aves migratorias muertas. Las aves acuáticas salvajes son el reservorio natural de todos los virus de la gripe de tipo A y a lo largo de la historia han sido portadoras de esos virus, en un estado de equilibrio evolutivo, sin presentar síntomas ni sucumbir a la enfermedad. Más recientemente se ha demostrado en patos domésticos asintomáticos la excreción de virus H5N1 hiperpatógeno, lo que sugiere un importante papel silente en el mantenimiento de la transmisión. Dado que estos patos pueden excretar grandes cantidades de virus letales sin dar señales visibles de enfermedad, resulta difícil dar a la población de las zonas rurales consejos realistas sobre la forma de evitar la exposición. El papel de los patos domésticos como reservorios silentes del virus H5N1 puede explicar por qué en varios casos humanos recientes no se ha podido relacionar la enfermedad con el contacto con aves de corral enfermas.

12. Preocupa especialmente la actual concentración de brotes de gripe aviar en aves de corral en zonas rurales, donde la mayoría de las familias crían juntos gallinas y patos en libertad, sobre todo porque esas familias dependen de ellos para obtener ingresos y alimento. Algunos de esos brotes pueden quedar sin detectar, son difíciles de controlar y aumentan la probabilidad de que se produzcan casos humanos, por ejemplo cuando los niños juegan en zonas que también utilizan las aves o cuando las familias sacrifican o preparan aves para el consumo.

13. De la investigación de los casos más recientes registrados en Viet Nam se puede deducir la existencia de algunas pautas nuevas de infección, en particular el aumento del arracimamiento de casos (posiblemente con transmisión limitada entre seres humanos), casos en personas mayores con infección leve o asintomática, el primer caso de un miembro del personal de salud, y el primer caso de un trabajador agrícola. La mayoría de esos casos se han registrado en una sola provincia del norte del país.

EVALUACIÓN DE LA AMENAZA

14. Tomados en conjunto, esos cambios en la ecología de la enfermedad y el comportamiento del virus han dado lugar a numerosas oportunidades para la aparición de virus pandémicos, sea por un fenómeno de redistribución génica, en el que se produce un intercambio de material genético entre virus humanos y aviares durante la coinfección de un ser humano o un cerdo, o mediante un proceso más gradual de mutación adaptativa. Nadie puede predecir cómo evolucionará la situación actual. Los expertos concuerdan, no obstante, en que el virus H5N1 ha demostrado un considerable potencial pandémico. Siendo el virus ya endémico, la probabilidad de que ese potencial se haga realidad ha aumentado.

15. De las tres pandemias registradas en el siglo anterior, las que comenzaron en 1957 y 1968 provocaron un número elevado de casos y una mortalidad combinada que se estima en más de tres millones de personas, principalmente entre niños pequeños, personas de edad y personas aquejadas de afecciones crónicas subyacentes. Muy diferente fue la pandemia de 1918, que causó probablemente más de 40 millones de víctimas mortales, principalmente entre personas de 15 a 35 años de edad. No se comprenden del todo las razones de esta mortalidad excepcional.

16. La situación actual puede asemejarse a la que llevó a la pandemia de 1918. Se ha sugerido la existencia de similitudes entre los virus H5N1 y los virus de 1918: la adaptación progresiva de un virus aviar a uno de tipo humano, la gravedad de la enfermedad, su concentración en personas jóvenes y sanas y la aparición de una neumonía vírica primaria, además de la neumonía bacteriana secundaria que responde a

los antibióticos. Cabe recordar, no obstante, que los virus de la gripe aviar probablemente perderían patogenicidad al adquirir la mejor transmisibilidad que necesitan para desencadenar una pandemia. Aún más pertinente para la planificación de las actividades de preparación es el hecho de que probablemente ningún virus del subtipo H5 ha circulado jamás entre seres humanos, ciertamente no durante la vida de la población mundial actual; la vulnerabilidad de la población a un virus pandémico de tipo H5N1 es universal.

17. Los expertos consideran la gripe pandémica como una de las principales emergencias mundiales de salud pública causadas por un patógeno natural. Aunque no se puede predecir cuándo tendrá lugar, no cabe duda de que, una vez que aparezca un virus con características apropiadas, su propagación internacional será rápida. Históricamente, las pandemias se han propagado a través de las vías marítimas y su propagación mundial se ha completado en un plazo de seis a ocho meses. La propagación a través de los viajes aéreos internacionales puede acortar considerablemente este plazo, como se ha demostrado en el caso del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS). La velocidad de propagación internacional no tiene un efecto directo en la mortalidad, pero podría poner en peligro la capacidad de respuesta en el caso de que gran parte del mundo sufriera brotes prácticamente simultáneos. Muchas de las intervenciones de salud pública que han contenido con éxito el SRAS no serían eficaces frente a una enfermedad que es mucho más contagiosa, tiene un periodo de incubación breve y puede ser transmitida antes de la manifestación de los primeros síntomas. Además de causar un aumento rápido de los casos que necesitan asistencia sanitaria, ese contagio rápido suele ocasionar una carencia de personal sanitario y de trabajadores de otros servicios esenciales que conduce a la paralización de éstos. La consiguiente perturbación social y económica puede ser aún mayor en el mundo de hoy, estrechamente interconectado e interdependiente. Por estos motivos, habría que tomar medidas para beneficiarse de la oportunidad única que existe ahora de intensificar la preparación.

18. En mayo de 2004 se consideró que la respuesta de la salud pública internacional tenía tres objetivos complementarios: evitar la pandemia, controlar los brotes humanos e impedir su propagación, y llevar a cabo las investigaciones necesarias para mejorar la preparación y respuesta, y en particular para desarrollar inmediatamente vacunas contra virus pandémicos. Sin embargo, la ulterior evolución de los acontecimientos ha obligado a replantear estos tres objetivos.

19. Las perspectivas de evitar la pandemia dependen inicialmente de la eliminación del virus en su reservorio animal. Pese a la magnitud de los esfuerzos por controlarlos, han seguido produciéndose brotes en las aves de corral. Las investigaciones sobre el terreno de casos recientes indican que los pequeños granjeros y sus familias constituyen el principal grupo de riesgo. Los gobiernos de los países afectados deben seguir haciendo llegar a esas personas información sobre las prácticas peligrosas que hay que evitar en la cría de animales. Las investigaciones han relacionado algunos casos recientes con la práctica, frecuente entre los granjeros de subsistencia, de comerse las aves de corral que presentan signos de enfermedad o mueren. La detección rápida de las aves infectadas y su sacrificio siguen siendo fundamentales. Las posibilidades de tratar con éxito a los pacientes se ven disminuidas por la tendencia a que los casos se detecten tardíamente, cuando la enfermedad ya está avanzada. Los trabajos para desarrollar vacunas contra virus pandémicos han progresado, pero no con la rapidez que requiere la urgencia de la situación.

MEDIDAS DE PREPARACIÓN

20. La vacunación es la intervención más importante para prevenir la gripe y reducir sus consecuencias sanitarias durante una pandemia. En noviembre de 2004, la OMS convocó una reunión para explorar las

formas de acelerar el desarrollo de vacunas contra virus pandémicos,[1] en la que estuvieron representados los principales fabricantes de vacunas antigripales. En la reunión se examinó concretamente qué deben hacer la industria, los organismos de reglamentación, los gobiernos y la OMS para que esas vacunas estén disponibles rápidamente y en la mayor cantidad posible.

21. En el desarrollo de vacunas contra virus pandémicos están participando varios fabricantes y se están utilizando diversas estrategias, tanto a corto como a largo plazo. Como cada año se produce una nueva vacuna contra la gripe estacional, tanto la industria como los organismos de reglamentación están familiarizados con las medidas necesarias para el desarrollo, aprobación y producción de las vacunas. No obstante, el virus H5N1 plantea problemas especiales, en particular la amenaza que supone para el personal que trabaja en los lugares de fabricación y su efecto letal en los huevos de gallina embrionados, que hoy por hoy son el medio convencional de producción de la vacuna. Otros problemas específicos consisten en la necesidad de tecnologías de producción más complejas, los mayores requisitos de bioseguridad, los derechos de propiedad intelectual de las tecnologías patentadas, el riesgo de reacciones adversas y la complejidad de las medidas de reglamentación.

22. Durante la reunión se llegó al acuerdo de que todos estos problemas se pueden resolver mediante la colaboración de los gobiernos, la industria y la comunidad universitaria, y se identificaron los papeles y las responsabilidades de cada una de estas instituciones para lograr ese objetivo. Algunas soluciones dependen de la financiación pública, otras requieren apoyo a la investigación, y otras se beneficiarán de la coordinación internacional por la OMS. Para ganar tiempo, en la reunión se definieron varias actividades que pueden emprenderse ya con el fin de preparar el terreno para la rápida autorización de comercialización y producción de una vacuna segura y eficaz cuando comience la pandemia.

23. El mayor problema consiste en la insuficiencia de suministros para cubrir las necesidades mundiales. La capacidad de fabricación es limitada y no se puede ampliar rápidamente. En la resolución WHA56.19 se observó que un mejor uso de las vacunas contra las epidemias estacionales ayudará a asegurar que la capacidad de fabricación se ajuste a la demanda generada por una futura pandemia, y se fijó el objetivo de mejorar la cobertura de la población anciana durante las epidemias estacionales. Aunque se considera que este enfoque constituye la mejor estrategia a largo plazo para ampliar la base de fabricación de todas las vacunas antigripales, son necesarias soluciones más inmediatas.

24. Se ha dado gran prioridad a la investigación de estrategias que economicen el uso del antígeno. La vacunación intradérmica podría multiplicar varias veces los suministros de vacuna. La inclusión de un adyuvante en la formulación de la vacuna podría incrementar la eficacia de las bajas dosis de antígeno, aprovechando al máximo los limitados suministros de antígeno y la limitada capacidad de fabricación. Estas estrategias representan en la actualidad la mejor esperanza de que los países que carecen de capacidad de fabricación puedan tener algún acceso a las vacunas contra virus pandémicos. Cuando comience una pandemia, los fabricantes detendrán la producción de vacunas estacionales trivalentes (que confieren protección frente a tres cepas) e iniciarán la fabricación de una vacuna monovalente que confiera protección únicamente frente al virus pandémico, con lo cual aumentará mucho el número de dosis que se puedan producir durante un determinado intervalo de tiempo. No obstante, en las poblaciones inmunológicamente vírgenes pueden ser necesarias dos dosis para asegurar la protección.

[1] Informal meeting of WHO, influenza vaccine manufacturers, national licensing agencies, and government representatives on influenza pandemic vaccines (Ginebra, 11 a 12 de noviembre de 2004). Hay un informe resumido disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2004_3/en/.

25. La capacidad de fabricación de vacunas antigripales está concentrada en Australia, Europa, Japón y Norteamérica. El desarrollo de las vacunas es llevado a cabo por las empresas y los gobiernos de estas regiones, pero la necesidad de vacunas será mundial. Se espera que, en el caso de que se produzca una pandemia, los países que disponen de capacidad de fabricación regulen la producción a nivel nacional.

26. El antígeno que confiere protección frente a los virus del subtipo H5 puede ser producido a granel y almacenado. En el pasado no se habría podido almacenar anticipadamente una vacuna para una pandemia de gripe porque era imposible predecir cuál de los 13 subtipos de virus de la gripe no humanos sería la cepa causante. No obstante, dado el potencial pandémico del virus H5N1 de Asia, la creación de reservas de vacunas para ser usadas en una pandemia causada por la cepa H5N1 es una opción a tener en cuenta en la preparación para una pandemia, y algunos países la están poniendo en práctica, o están estudiando la posibilidad de utilizarla. Aunque el virus pandémico del subtipo H5 causante de la pandemia presentara mutaciones con respecto a la cepa H5N1 actual, una vacuna protectora frente a la infección por esta cepa podría conferir casi la misma protección. Las reservas de vacunas contra el virus H5N1 serían útiles en la fase inicial de la pandemia, cuando todavía no hubiera comenzado la producción a gran escala de la vacuna.

27. Los antivíricos, que sí se pueden almacenar anticipadamente, tienen papeles importantes, pero diferentes, tanto ahora como cuando se produzca una pandemia, pero se ven limitados por los elevados costos y la escasez de reservas. Hay tres situaciones en las que se pueden utilizar medicamentos antivíricos, algunos de los cuales se consideran eficaces frente a la infección humana por virus H5N1. En la primera de ellas se pueden utilizar para tratar a los pacientes infectados por virus H5N1 y prevenir la infección en sus contactos íntimos, como los familiares y el personal sanitario. Esto se está poniendo en práctica en la actualidad. Como todos los antivíricos tienen que ser administrados poco después del inicio de los síntomas, la tendencia a que los casos sólo se detecten cuando la enfermedad ya está avanzada constituye un problema crítico.

28. Una segunda situación en la que se pueden utilizar antivíricos es cuando la vigilancia indica que la transmisión del virus está empezando a hacerse más eficiente. Su administración a todos los miembros de una comunidad en la que estén apareciendo conglomerados de casos podría impedir que la transmisibilidad del virus siguiera aumentando o retrasar su propagación internacional.

29. La tercera situación se presenta una vez que ya se ha declarado una pandemia. Mientras no se disponga de vacunas, los antivíricos constituirán la principal intervención médica para reducir la morbilidad y la mortalidad, que se convierte en la principal prioridad una vez que ya se ha instaurado una pandemia. Varios países ya están creando reservas de antivíricos, y se espera que estos pedidos conduzcan a un aumento de la capacidad de fabricación futura, que pondrá al mundo en mejor situación para responder a cualquier pandemia futura causada por cualquier virus de la gripe.

30. Existe una amplia gama de intervenciones no médicas, como la higiene personal, la cuarentena, el rastreo de los contactos y la restricción de los viajes, que pueden reducir las posibilidades de transmisión al comienzo de una pandemia y enlentecer su propagación internacional. Estas medidas serán pertinentes en todos los países. Su empleo durante una pandemia es especialmente importante porque constituirán los principales instrumentos de protección hasta que aumente el suministro de vacunas. La OMS ha hecho recomendaciones sobre el uso de más de 30 intervenciones no médicas en diferentes fases de la evolución

de una situación prepandémica a la declaración de una pandemia.[1] Otro reflejo de su importancia es que todo enlentecimiento de la propagación internacional al comienzo de una pandemia permitirá ganar tiempo para aumentar el suministro de vacunas; cada día ganado podría significar cinco millones más de dosis de vacuna.

31. Otra reunión consultiva de la OMS, celebrada en diciembre de 2004, recomendó varias modificaciones del Plan de preparación de la OMS para una pandemia de gripe.[2] Este documento, que constituye la base de la mayoría de los planes nacionales de preparación, tiene un enfoque escalonado en el que cada uno de los acontecimientos epidemiológicos secuenciales desencadena una serie de actividades nacionales e internacionales, entre ellas las necesarias para el desarrollo de una vacuna. Las modificaciones toman en consideración los niveles adicionales de alerta y las actividades conexas necesarias cuando la amenaza de pandemia surge de un brote en animales, y serán especialmente útiles en países que estén sufriendo brotes de gripe aviar en animales.

32. Dada la gravedad de la situación actual, todos los países necesitan emprender actividades de preparación. En los países afectados, un alto grado de vigilancia de los conglomerados de casos de enfermedad respiratoria proporciona un mecanismo de alerta temprana que es importante para todos los países. La mejor oportunidad de colaboración internacional para mejorar la preparación y acelerar el desarrollo de la vacuna se presenta ahora, antes de que comience una pandemia.

33. El Consejo Ejecutivo examinó en su 115ª reunión la preparación y respuesta ante una epidemia de gripe.[3] El Consejo reconoció la gravedad de la amenaza para todos los países y subrayó la necesidad de que se intensifiquen las medidas de prevención con un espíritu de solidaridad mundial. Se expresó gran preocupación por la inadecuada disponibilidad y asequibilidad de vacunas y medicamentos antivirales. Se pidió a la OMS que prestara apoyo en esa esfera y en el mantenimiento de su sistema mundial intensificado de alarma, y que siguiera comunicando rápidamente la información disponible.

INTERVENCIÓN DE LA ASAMBLEA DE LA SALUD

34. Se invita a la Asamblea de la Salud a que considere el proyecto de resolución que figura en la resolución EB115.R16.

= = =

[1] WHO consultation on priority public health interventions before and during an influenza pandemic (Ginebra, 16 a 18 de marzo de 2004). Documento WHO/CDS/CSR/RMD/2004.9. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/consultation/en/.

[2] Influenza pandemic plan: the role of WHO and guidelines for national or regional planning (Ginebra, abril de 2004). Documento WHO/CDS/CSR/EDC/99/1. Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_EDC_99_1/en/.

[3] Véase el documento EB115/2005/REC/2, acta resumida de la undécima sesión, sección 1.