

**ACTUALIZACIÓN DEL  
PLAN NACIONAL DE  
PREPARACIÓN Y  
RESPUESTA ANTE  
UNA PANDEMIA DE GRIPE**

*Diciembre 2006*





## ÍNDICE

<b>PRÓLOGO</b>	<b>5</b>
<b>A. BROTE DE GRIPE AVIAR A (H5N1). VALORACIÓN DEL RIESGO PARA LA SALUD HUMANA</b>	<b>7</b>
A.1. Evolución del Brote de Gripe Aviar A (H5N1)	7
A.2. Características de la Afectación Humana por el Virus H5N1	22
A.2.1. Afectación humana por virus de gripe aviar anterior al brote actual por H5N1.	22
A.2.2. Características clínicas de la gripe H5N1	23
A.2.3. Transmisión del virus aviar H5N1 a humanos. Factores relacionados con el riesgo de infección a las personas.	25
A.3. Valoración del Riesgo para la Salud Humana del Virus H5N1	28
<b>B. COORDINACIÓN Y ESTRUCTURA ORGANIZATIVA DEL PLAN NACIONAL</b>	<b>30</b>
B.1. Comisión Interministerial de Seguimiento e Información de la Gripe Aviar	30
B.2. Comité Ejecutivo Nacional para la Prevención, el Control y el Seguimiento de la Evolución Epidémica del Virus de la Gripe.	30
B.3. Comisión de Salud Pública	30
B.4. Grupo Técnico de Coordinación	30
B.5. Comité Científico	31
B.6. Subcomités del Plan Nacional	31
B.6.1 Subcomité de Vigilancia	31
B.6.2 Subcomité de Vacunas y Antivirales	32
B.6.3 Subcomité de Respuesta a la Emergencia en los Servicios Sanitarios	32
B.6.4 Subcomité de Comunicaciones	33
B.7. Papel del Centro Europeo de Control de Enfermedades	34
B.8. Fases de la pandemia y niveles de alerta en la UE	35
<b>C. PLAN DE ACCIÓN. ACCIONES ESTRATÉGICAS DESARROLLADAS</b>	<b>37</b>
<b>1. REDUCIR LA EXPOSICIÓN HUMANA AL VIRUS H5N1</b>	<b>37</b>
1.1. Objetivo.	37
1.2. Actividades desarrolladas	37
1.3. Descripción de los resultados de las actividades desarrolladas	37
<b>2. REFORZAR EL SISTEMA DE ALERTA</b>	<b>40</b>
2.1. Objetivo.	40
2.2. Actividades desarrolladas	40
2.3. Descripción de los resultados de las actividades desarrolladas	40
<b>3. INTENSIFICAR LAS ACTIVIDADES DE CONTENCIÓN RÁPIDA</b>	<b>44</b>
3.1. Objetivo.	44
3.2. Actividades desarrolladas	44
3.3. Descripción de los resultados de las actividades desarrolladas	44

<b>4. PREPARACIÓN PARA HACER FRENTE A UNA PANDEMIA</b> .....	<b>47</b>
4.1. Objetivo: .....	47
4.2. Actividades desarrolladas .....	47
4.3. Descripción de los resultados de las actividades desarrolladas.....	48
<b>D. ACTIVIDADES A DESARROLLAR</b> .....	<b>54</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>56</b>
<b>SIGLAS Y ABREVIATURAS</b> .....	<b>59</b>

## PRÓLOGO

En mayo de 2005 se presentó el Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Gripe. En este Plan se describían las actividades que debían prepararse para responder en cada fase adecuadamente.

Durante este periodo de tiempo, el virus de la gripe aviar H5N1 ha ido avanzando y ampliando su distribución geográfica, de forma que en el último año se han detectado aves infectadas por este virus en Asia, Europa y África. Los casos en humanos han seguido apareciendo asociados a brotes en aves en las proximidades, y no se han obtenidos evidencias de transmisión de persona a persona sostenida.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en abril de 2005, presentó un Plan en el que se definían seis fases con el objetivo de que en todos los países se desarrollaran actividades similares para hacer frente a los riesgos para la salud pública. Al publicar el Plan, la OMS declaró que el mundo se encontraba en Fase 3.

En diciembre de 2006, el riesgo para la salud pública sigue siendo el mismo, se continúa en Fase 3. Sin embargo, aunque las evidencias indican que la transmisión persona a persona no es eficiente y sólo se han detectado transmisiones a contactos próximos, la infección en aves no ha dejado de avanzar, aumentando el número de especies afectadas y el número de países en los que se han detectado nuevos casos de aves infectadas.

Asia sigue siendo el mayor reservorio de virus gripal H5N1. La infección por este virus se ha hecho endémica entre la población animal en amplias zonas de este continente, lo que supone un riesgo para el resto del mundo, ya que aumenta la probabilidad de que el virus mute y adquiera la capacidad de transmisión entre personas.

El objetivo del documento que se presenta a continuación es dar a conocer las actividades que ha realizado la Estructura organizativa y de coordinación descrita en el Plan Nacional desde la aprobación del mismo.

La Comisión de Salud Pública (CSP) ha garantizado que las medidas de control se adoptaran coordinadamente en todas las Comunidades Autónomas (CCAA). La organización de los servicios asistenciales para hacer frente a una pandemia se ha trabajado fundamentalmente por los responsables sanitarios de las CCAA. Cada una de ellas debe adaptar su respuesta a sus recursos y estructura organizativa. Para armonizar en lo posible la respuesta, el Subcomité de Respuesta a la Emergencia en los Servicios Sanitarios ha facilitado la elaboración de protocolos sobre control de la infección en el medio hospitalario y el manejo clínico de los pacientes. También, pensando en un aumento brusco de la demanda asistencial ha propuesto criterios para establecer un sistema de clasificación rápida de pacientes y desvió de los mismos para disminuir el riesgo de transmisión de la infección. De la misma forma, el resto de los grupos y Subcomités, han elaborado documentos de consenso sobre los aspectos clave de la respuesta, que han impulsado el desarrollo y puesta en marcha de los Planes Autonómicos.

En esta actualización del Plan Nacional, se presentan las actividades realizadas agrupadas en las cuatro líneas estratégicas que propone el documento "Plan de Acciones Estratégicas para la Gripe Pandémica 2006-2007", recientemente publicado por la OMS:

1. Reducir la exposición humana al virus H5N1 para reducir las oportunidades de infección en humanos, con la consiguiente reducción de la posibilidad de iniciarse una pandemia.
2. Reforzar los sistemas de alerta precoz para asegurar que el país

es capaz de detectar los casos rápidamente para que puedan ser tratados, y notificarlos a los organismos internacionales, para realizar una adecuada evaluación del riesgo. Se debe asegurar igualmente que las muestras son compartidas con los laboratorios de la OMS.

3. Intensificar las operaciones de contención rápida, que aseguren la rápida investigación de casos y agrupaciones de casos y el manejo y toma de medidas de forma rápida para prevenir la transmisión del virus. Prevenir que aumente la capacidad de transmisión de persona a persona del virus H5N1.

4. Desarrollar las capacidades para manejar una pandemia, y asegurar que a nivel nacional y autonómico están elaborados y probados los planes de preparación y respuesta frente a la pandemia.

La Actualización del Plan Nacional comienza presentando una visión general de la evolución del brote ocasionado por el virus aviar H5N1, las lecciones aprendidas de los casos en humanos y la evolución del riesgo en Europa. Posteriormente, se describen las actividades realizadas alrededor de las cuatro acciones estratégicas y las previstas a realizar en un futuro próximo.

## **A. BROTE DE GRIPE AVIAR A (H5N1). VALORACIÓN DEL RIESGO PARA LA SALUD HUMANA**

### **A.1. Evolución del Brote de Gripe Aviar A (H5N1)**

### **A.2. Características de la Afectación Humana por el Virus H5N1**

- A.2.1 Afectación humana por virus de gripe aviar anterior al brote actual por H5N1
- A.2.2 Características clínicas de la gripe H5N1
- A.2.3 Transmisión del virus aviar H5N1 a humanos. Factores relacionados con el riesgo de infección en las personas

### **A.3. Valoración del Riesgo para la Salud Humana del Virus H5N1**

#### **A.1. Evolución del Brote de Gripe Aviar A (H5N1)**

Las infecciones humanas causadas por los virus aviares de la gripe han sido extremadamente raras a lo largo de la historia, y la mayor parte de ellas han causado únicamente enfermedad leve en seres humanos, a menudo bajo la forma de conjuntivitis viral.<sup>1</sup> El virus H5N1 ha sido la excepción.

El primer caso documentado de infección humana por este virus se produjo en Hong Kong en 1997,<sup>2</sup> el virus produjo 18 casos, de los cuales 6 fallecieron. Los casos coincidieron con brotes de H5N1 altamente patógeno en aves de corral en granjas y en mercados de aves vivas. Una característica llamativa de este brote de Hong Kong fue la presencia de neumonía viral primaria en los casos graves, que no respondía a los antibióticos, y con frecuencia evolucionaba de forma rápidamente fatal. El rango de edad de los casos fue de 1 a

60 años, con más de la mitad de casos en menores de 12 años. Los casos ocurrieron en dos ondas: primero se detectó un caso en mayo y posteriormente en noviembre y diciembre se detectaron 17.

Estudios moleculares demostraron que el virus que afectó a las personas era idéntico al de las aves, indicando que el virus se había transmitido directamente de aves a personas. En la mayoría de los casos humanos había antecedentes de contacto directo con aves domésticas. La ausencia de la enfermedad en dos grupos con alta exposición, los trabajadores de granjas y los que se ocuparon del sacrificio de las aves, indicaba que el virus H5N1 no se transmitía fácilmente de aves a personas. Se encontraron anticuerpos del subtipo de virus H5 en muestras de sangre tomadas a miembros de la familia y trabajadores sanitarios en estrecho contacto con los pacientes, lo que indicaría la existencia de transmisión interhumana, aunque ésta no fue eficaz ni sostenida.<sup>3</sup> El brote se contuvo tras el rápido y masivo sacrificio de todas las aves infectadas y a riesgo, y tras la implantación de estrictas medidas de bioseguridad.<sup>4</sup>

Aunque esta fue la primera vez que se detectó el virus H5N1, diversas investigaciones apuntan a que este virus estuvo circulando en aves en China con anterioridad a 1997.<sup>1</sup> El virus H5N1 volvió a detectarse de nuevo en Hong Kong en febrero de 2003 causando de nuevo casos humanos en una familia de Hong Kong con una historia reciente de un viaje a la provincia china de Fujian. Se confirmaron dos casos, uno de los cuales falleció.<sup>5</sup> En esta ocasión también se controló la infección en aves tras un sacrificio masivo, adoptándose medidas de bioseguridad y con la vacunación de las aves.

Sin embargo, meses después, a finales de 2003 volvió a aislarse el H5N1, esta vez seguido de una gran expansión de la infección en el Sureste Asiático. Como causas de esta gran extensión, se han implicados tanto los movimientos comerciales de aves y sus productos, como la diseminación de la infección a través de aves silvestres. El tipo de explota-

ción de aves en Asia, donde la cría de aves de traspatio supone el 70% de la población de aves, ha contribuido en gran medida a la situación que se ha producido en estos países.

Desde finales del año 2003, más de 50 países en tres continentes, han notificado a la Organización Internacional de Epizootias (OIE) brotes de gripe aviaria H5N1. El virus se ha hecho endémico en el Sureste Asiático.

La evolución del virus H5N1 y la extensión del brote, se puede dividir en tres grandes oleadas.<sup>5</sup>

### PRIMERA OLEADA:

#### Mediados 2003 - Marzo 2004

A mediados del año 2003, el virus H5N1 comienza a causar brotes en Asia, pero permanecen no detectados o no declarados. En diciembre del 2003, dos tigres y dos guepardos que se alimentaban de carcasas frescas de pollo, mueren en un zoológico de Tailandia. Los análisis posteriores de las muestras de tejido detectan el virus H5N1. Es el primer caso declarado en el que virus de la gripe causa en-

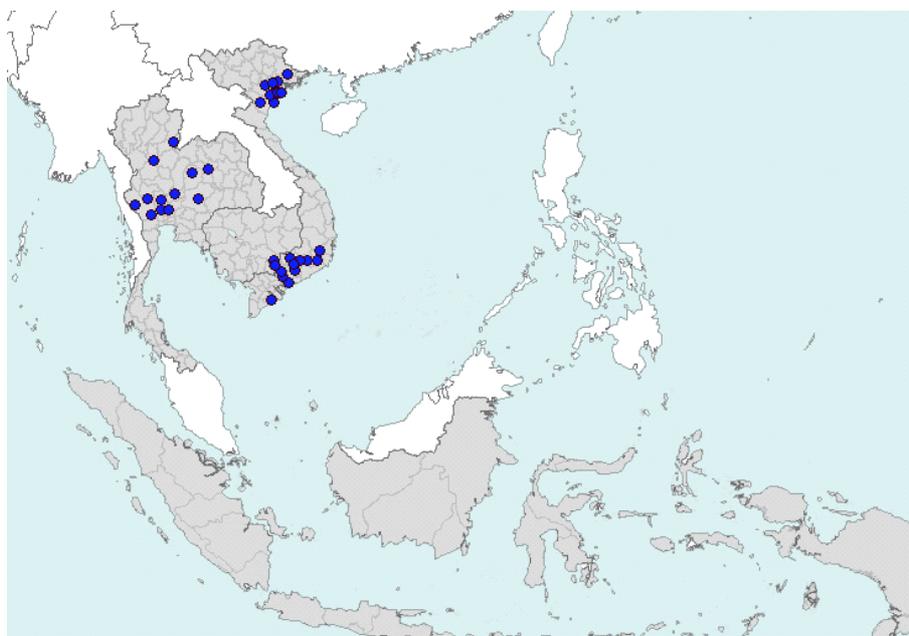
fermedad e incluso la muerte en grandes felinos.

El 19 de diciembre de 2003, la República de Corea confirma que la muerte de aves en tres granjas de este país se debe al virus H5N1 altamente patógeno. En el mes siguiente, enero de 2004, se notifican brotes en aves domésticas en Vietnam, Japón, Camboya y Laos. En febrero se producen brotes en Indonesia y China.

En paralelo a la detección de estos brotes en aves, comienzan a confirmarse los primeros casos humanos. A comienzos de enero de 2004, en Vietnam, se identifica el virus H5N1 como el causante de casos de enfermedad respiratoria aguda grave en humanos con elevada mortalidad. También en enero, Tailandia notifica dos nuevos casos de enfermedad humana por H5N1.

A mitad de marzo de 2004 cesan las notificaciones de casos humanos, y esta primera oleada termina con un balance de 12 casos en Tailandia (8 fatales) y 23 casos en Vietnam (16 fatales).

Casos humanos acumulados de H5N1. Diciembre 2003 – Marzo 2004



Disclaimer: The presentation of material on the maps contained herein does not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or areas or its authorities of its frontiers or boundaries.

En marzo de 2004, se publica un primer estudio basado en los 10 primeros casos produci-

dos en Vietnam<sup>6</sup> que concluye que el contacto cercano con aves domésticas es la fuente más

probable de infección en la mayoría de los casos. Este estudio también refleja que se han producido dos agrupaciones familiares, en las cuales no puede descartarse una limitada transmisión de persona a persona.

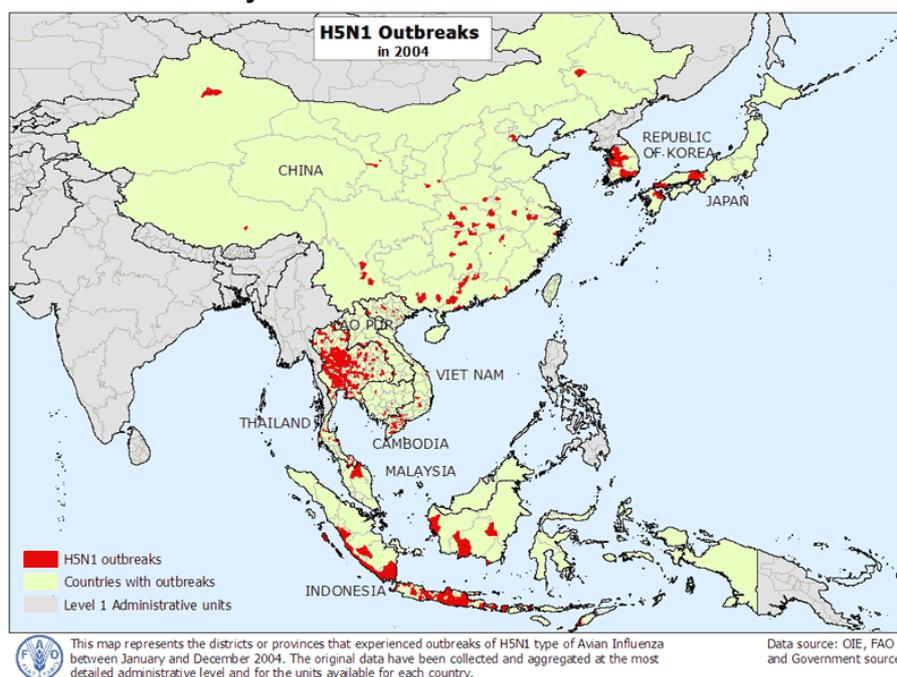
## SEGUNDA OLEADA:

### Junio - Noviembre 2004

A partir de junio de 2004, se detectan brotes recurrentes en granjas de aves de China, In-

donesia, Tailandia y Vietnam. Malasia informa en agosto la aparición de H5N1 en aves domésticas en el país. Dos de los países inicialmente afectados, Japón y la República de Corea anuncian, en julio y septiembre respectivamente, el control del brote de H5N1 en aves, y la OIE declara a estos países libres de la enfermedad.

**Países afectados y brotes de H5N1 en el año 2004**



En octubre de 2004, se produjo un gran brote de H5N1 en tigres en un zoológico de Tailandia. Estos tigres habían sido alimentados con carcasas de pollo. La investigación subsiguiente apuntó que se podía haber producido una cierta transmisión del virus de tigre a tigre.<sup>7</sup>

La infección humana en esta oleada sigue afectando únicamente a Vietnam y Tailandia. Vietnam declara en agosto 3 nuevos casos humanos y otro más en septiembre, todos fatales, y Tailandia en este periodo notifica 5 nuevos casos, cuatro de los cuales también fueron mortales

En julio de 2004, se publica un caso de infección atípica en Tailandia<sup>8</sup> que cursa con fiebre

y diarrea, sin síntomas respiratorios, que sugería que el espectro clínico podía ser más amplio de lo que se pensaba.

La investigación del virus H5N1 publicada en este periodo revela el gran impacto del genotipo dominante Z en las aves de granjas infectadas, concluyendo que el H5N1 ha encontrado un nuevo nicho ecológico en ellas pero no está preparado para infectar eficientemente a los humanos.<sup>9</sup>

Una característica del virus H5N1, que ya se empezó a apuntar en este periodo del brote, ha sido la capacidad de algunas cepas del virus para infectar a los patos domésticos sin

producir enfermedad en ellos. Se ha visto que estos animales son capaces de excretar altas cantidades del virus sin presentar sintomatología de la enfermedad.<sup>10</sup> En países endémicos, este papel de los patos domésticos ha contribuido de forma importante a la perpetuación del ciclo de transmisión. Estudios específicos realizados posteriormente en Tailandia han identificado la existencia de infección H5N1 en un porcentaje que oscila entre el 20 y el 50% de patos analizados en explotaciones o granjas que no tenían un sistema cerrado y han identificado esta infección como un importante factor de riesgo para la aparición de brotes en aves domésticas.<sup>11</sup>



Las investigaciones publicadas en estos meses apuntan al aumento de la letalidad del virus H5N1 en mamíferos, y a la afectación de las aves acuáticas salvajes, antes consideradas una especie reservorio libre de padecer la enfermedad.<sup>10</sup>

Investigadores chinos informan en este periodo sobre hallazgos preliminares de la infección en cerdos. No hay ninguna evidencia de que la infección en estos animales se esté extendiendo ni estos hallazgos parecen tener ningún significado epidemiológico.<sup>5</sup>

Se publican también estudios experimentales, en los que se ve que el virus H5N1 puede infectar a gatos domésticos, y que la infección puede transmitirse entre estos animales.<sup>11</sup> Anteriormente ya se habían realizado varios estudios experimentales de transmisión de virus de la gripe en estos animales.<sup>12</sup>

## TERCERA OLEADA:

### Primera parte

#### (Asia). Diciembre 2004 - Octubre 2005

A partir de diciembre de 2004 se declaran nuevos brotes en granjas de aves en Tailandia, Vietnam, Indonesia, Laos y Camboya. Malasia anuncia el control de los brotes y es declarada libre de la enfermedad.

A mediados de 2005, se produce un hecho que supone un punto de inflexión en la evolución del brote de H5N1, por el especial papel que toman las aves migratorias en la diseminación de la enfermedad. La detección de más de 6000 aves migratorias muertas, infectadas con el virus altamente patógeno H5N1, en la reserva natural del lago Qinghai en China a finales de abril de 2005, fue un hecho inusual y probablemente sin precedentes.<sup>5</sup> Unos meses más tarde se publican los resultados de varias investigaciones, que demuestran que este brote de H5N1 causante de la muerte de las aves salvajes está producido por una cepa que puede ser más letal en aves migratorias y en ratones experimentales.<sup>13</sup>



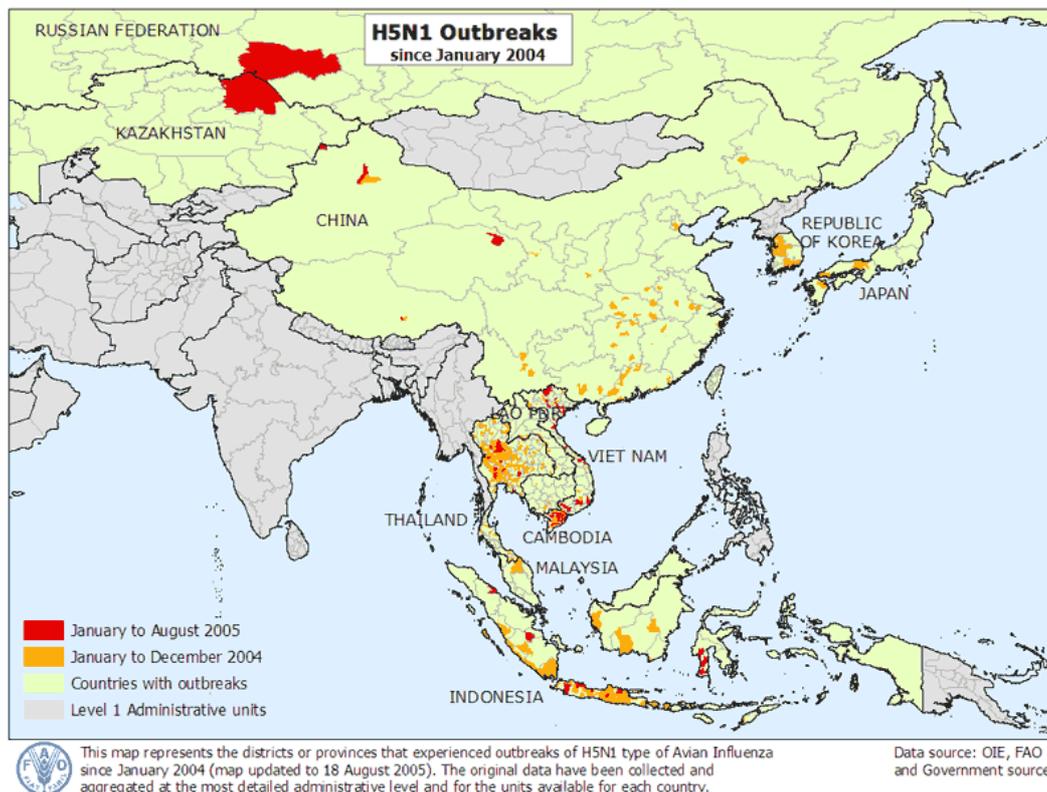
A finales de julio de 2005, el virus se extendió desde su foco original en Asia, donde afectaba a aves de corral y silvestres, a la Federación Rusa, afectando a granjas al oeste de Siberia, y a los países adyacentes de Kazajistán. Los brotes registrados en estos países se han atribuido al contacto entre aves domésticas y salvajes a través de fuentes de agua compartidas. En los alrededores de las granjas afecta-

das se encontraron aves migratorias infectadas muertas.

Mongolia declara la muerte de 89 aves migratorias en dos lagos, infectadas por el H5N1.

En julio, China declara brotes en la región de Xinjian, y en agosto en la región del Tibet, y

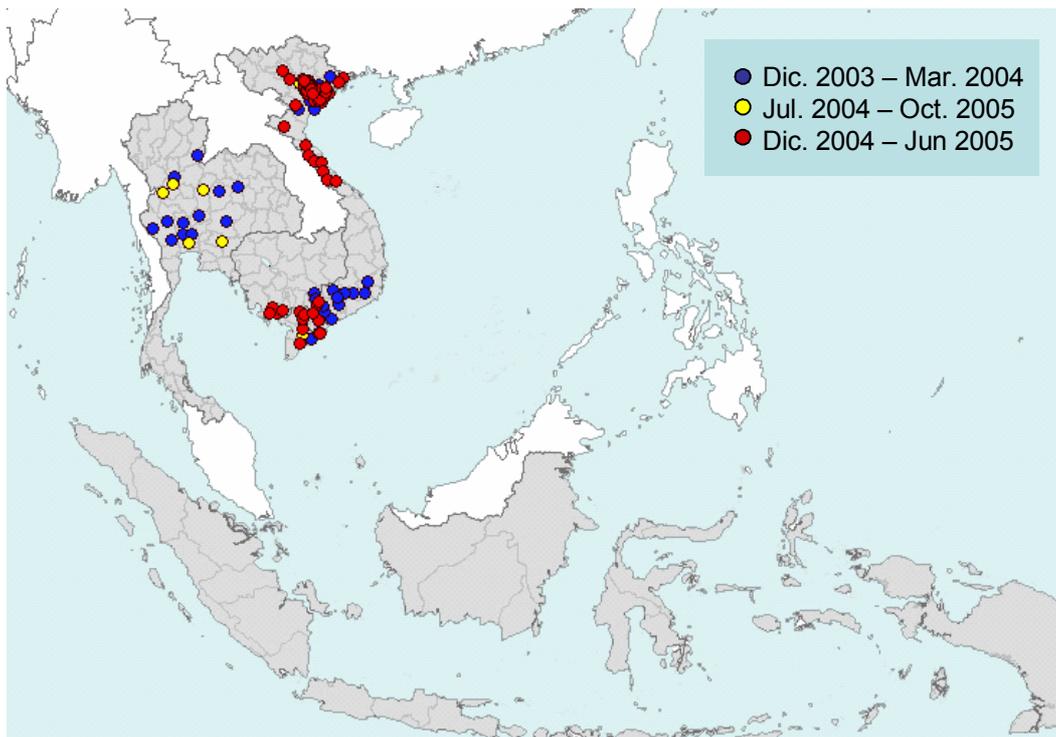
**Países afectados y brotes de H5N1 desde Enero de 2004 a Agosto de 2005**



En este periodo, Vietnam es el país donde se declara el mayor número de casos humanos infectados, un total de 64 casos, 21 de los cuales son fatales. Camboya e Indonesia de-

claran casos humanos por primera vez, registrándose 4 en Camboya, todos fatales, y cinco en Indonesia.

Casos humanos acumulados de H5N1. Diciembre 2003 - Junio 2005



Disclaimer: The presentation of material on the maps contained herein does not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or areas or its authorities of its frontiers or boundaries.

El aislamiento de los virus del lago Quinghai, también demuestra que este virus se puede transmitir entre gansos migratorios, dando lugar a la posible expansión a través de las rutas migratorias.<sup>14</sup> Hasta entonces, los hallazgos de aves silvestres muertas por virus de la gripe altamente patógenos, eran raros y suponían hechos aislados que afectaban a muy pocas aves. Sin embargo, desde finales de 2005, parece evidente que algunos virus H5N1 podrían viajar largas distancias rápidamente utilizando como vehículo a las aves migratorias y aunque estas aves no han sido la única fuente de diseminación del virus, su papel en la extensión de la infección parece ya evidente.<sup>15-16</sup>

En enero de 2005, se publica un estudio que revela que una niña infectada en Tailandia en septiembre 2004, pudo transmitir el virus a su madre, siendo ambos casos mortales. Es el primer caso publicado de una probable transmisión secundaria de la gripe aviar con resultado de enfermedad grave.<sup>7</sup>

Un mes después, investigaciones retrospectivas identifican que al menos uno de los casos mortales de Vietnam, presentaban un cuadro de encefalitis y diarrea con una radiografía pulmonar normal.<sup>18</sup>

En junio de 2005, las investigaciones de un equipo de la OMS llegan a la conclusión de que la transmisión entre humanos del virus H5N1 ha mejorado en Vietnam, y en octubre, investigaciones en la evolución de los virus humanos y animales circulando en Asia en 2005 sugieren que algunos aminoácidos localizados cerca del sitio de unión al receptor están cambiando, afectando la antigenicidad o la transmisión.<sup>19</sup>

En octubre 2005 se publica el resultado de la investigación que describe la reconstrucción del virus letal de la pandemia de 1918, y concluye que este virus era enteramente aviar, con similitudes con el H5N1.<sup>20</sup>

**Segunda parte****(Asia y Este de Europa).****Octubre 2005-Enero 2006**

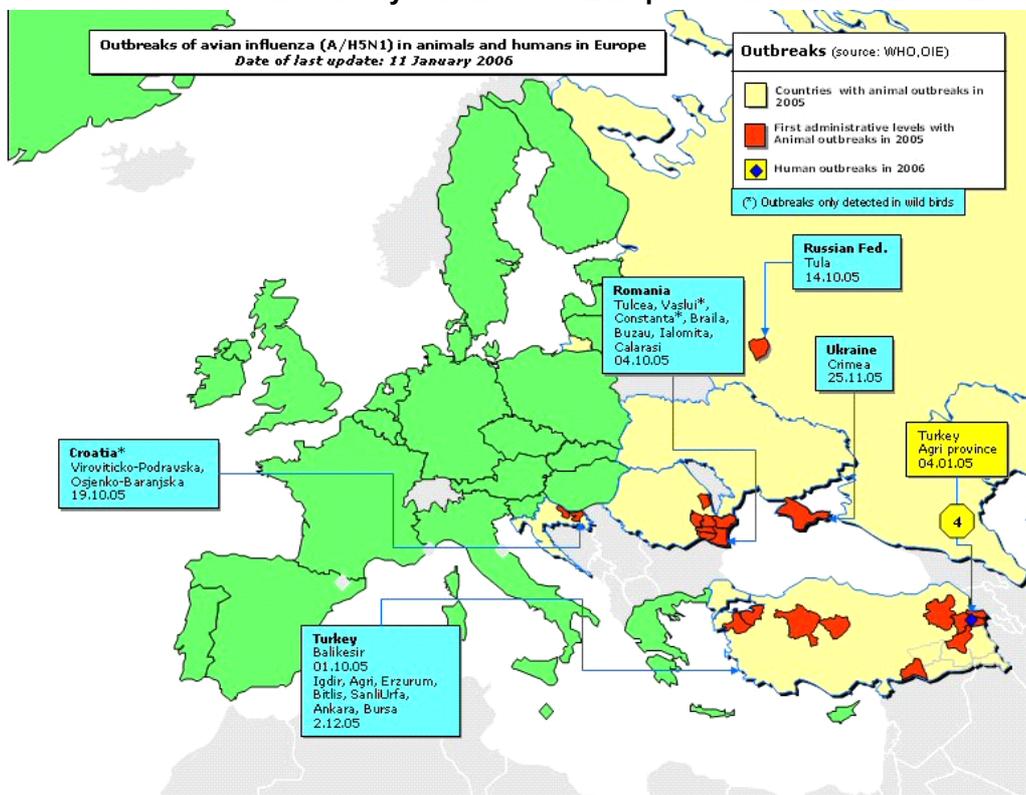
En octubre de 2005, la presencia del virus fue detectada en granjas de aves domésticas en Turquía y Rumania. Este mismo mes, Croacia notifica la confirmación de H5N1 en aves silvestres, y a principios de diciembre de 2005, Ucrania comunicó su primer brote en aves domésticas.

Durante los meses de octubre y noviembre, China también declara nuevos brotes en granjas de aves. En estos meses se declaran 25

nuevos brotes en 9 provincias, lo que conlleva el sacrificio de 20 millones de aves.

En diciembre de 2005 y enero de 2006, Turquía declara nuevos brotes, que afectan a granjas de aves en 11 de las 81 provincias. Kuwait detecta H5N1 en un único flamenco migratorio en noviembre, suponiendo el primer caso en la Región del Golfo.

Se confirma también en el mes de Octubre de 2005 un caso de H5N1 en un loro importado, declarado en cuarentena en Gran Bretaña, que había muerto tres días antes.

**Brotos de H5N1 en animales y humanos en Europa. Octubre 2005 - Enero 2006**

Tres nuevos países declaran casos en humanos en este periodo: China, Irak y Turquía. Además, el 20 octubre de 2005, Tailandia declara su primer caso desde octubre del 2004, y Vietnam un nuevo caso desde julio de 2005.

En noviembre de 2005, China declara sus dos primeros casos en humanos, y en enero de 2006, Irak declara su primer caso, un mes an-

tes de la notificación del brote en las aves domésticas.

Uno de los hechos más destacable de este periodo fue la aparición en Turquía, de casos humanos producidos por el virus H5N1, hecho que las autoridades de este país notificaron a la OMS el día 5 de enero de 2006. Inmediatamente, la OMS, la Comisión Europea y el Centro Europeo de Control de Enfermedades

(ECDC) enviaron a ese país un equipo de expertos para evaluar la situación y dar apoyo epidemiológico, clínico y de laboratorio. En total, se confirmaron por el laboratorio de referencia de OMS 12 personas infectadas, 4 de las cuales fallecieron.<sup>21</sup> Todos los casos producidos en este país se concentraron en dos semanas.

La edad media de los afectados fue de 8 años siendo el 80% menores de 14 años. Los resultados de los estudios realizados en la zona indicaron que todos los pacientes habían adquirido la enfermedad tras un contacto directo e intenso con aves infectadas. El rápido control de la situación se produjo gracias a la puesta en marcha de estrictas medidas de control de los brotes en aves, de la búsqueda, investigación y tratamiento rápido de los casos humanos y de importantes campañas de información a la población y de movilización social.

### **Tercera parte:**

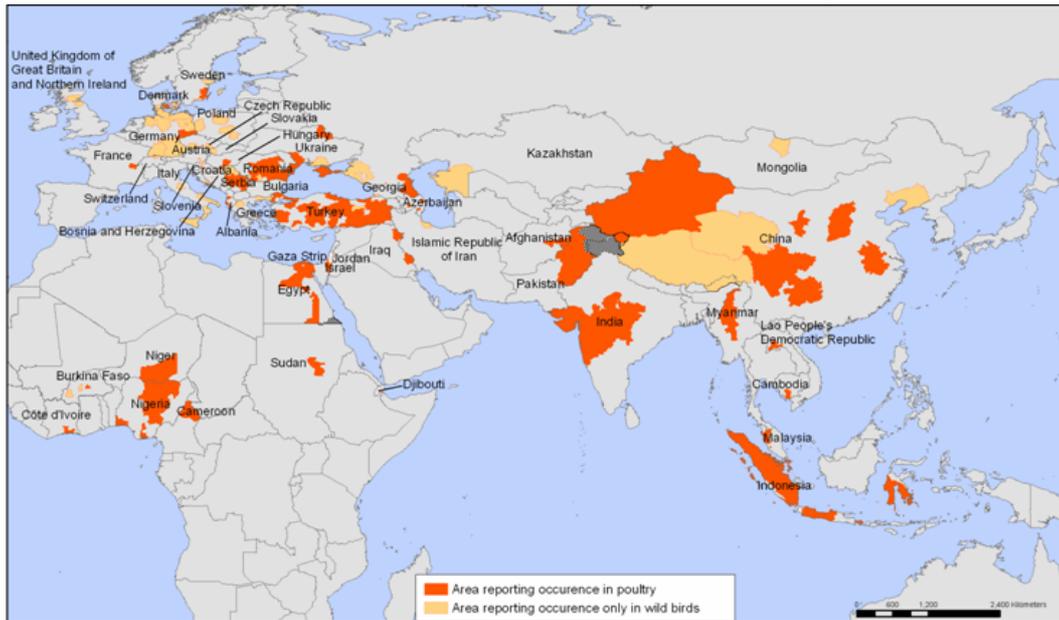
#### **(Oeste-Centro Europa y África) Febrero 2006-Noviembre 2006**

En la evolución de la epizootia de H5N1, el hecho más relevante de este periodo es la extensión de la infección al continente africano. En febrero de 2006, se notificó, por primera vez en el virus en este continente, declarándose un gran foco en aves en granjas industriales en Nigeria. En cuestión de días la infección se extendió a Níger. Hasta noviembre de

2006, 8 países africanos (Burkina Faso, Camerún, Egipto, Níger, Nigeria, Sudan, Costa de Marfil y Yibuti) han notificado brotes en aves domesticas a la OIE. La aparición y rápida extensión de la infección en este continente se ha asociado al comercio (legal o ilegal) de aves y sus productos, combinado con unas pobres medidas de bioseguridad y de estructura veterinaria. Estas zonas tienen especial relevancia por ser áreas de conexión de diferentes rutas migratorias de aves. Además, aunque la densidad de población humana y de aves en África es menor que en el Sudeste Asiático, sus sistemas de producción, y la falta de sistemas de vigilancia tienen muchas similitudes, con el consiguiente riesgo de que la infección se vuelva endémica en África y de que aumente la exposición humana a aves afectadas.

Otro hecho importante que se ha producido a partir de febrero de 2006 ha sido la gran extensión geográfica del virus H5N1, afectando en estos momentos a más de 50 países, más de la mitad de los cuales se han afectado por primera vez en este periodo. También se ha dado el rebrote de la enfermedad en países en los que ya se había declarado controlada, como Malasia que confirma nuevos brotes en febrero de 2006 o la República de Corea en noviembre de 2006.

**Áreas con notificación de brotes de H5N1 en aves entre Enero y Junio de 2006**

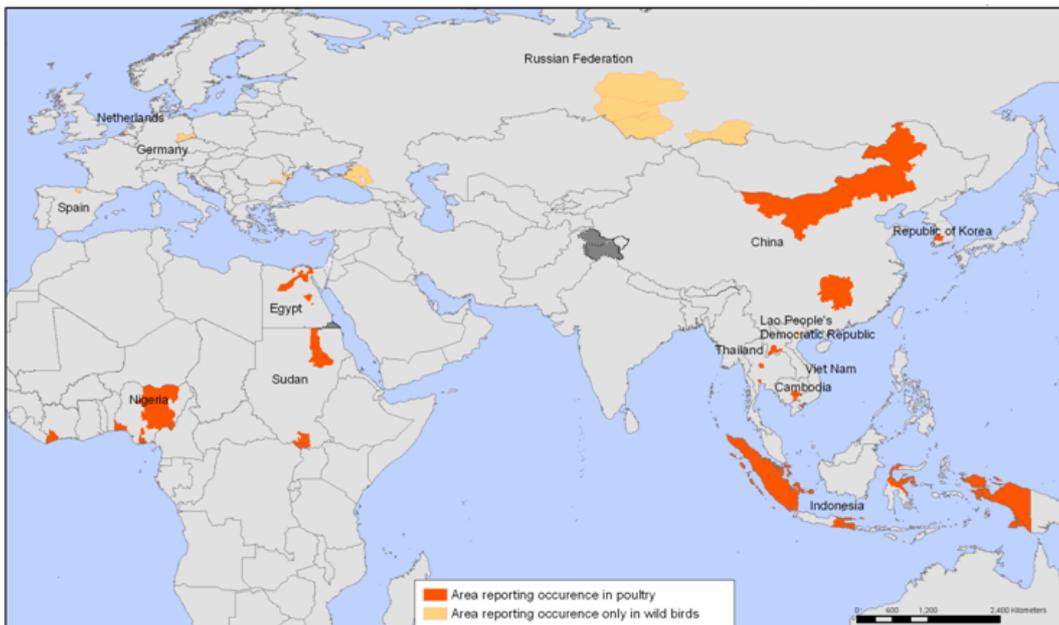


World Health Organization  
© WHO 2006. All rights reserved

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Organisation for Animal Health (OIE) and national governments  
Map Production: Public Health Mapping and GIS Communicable Diseases (CDS) World Health Organization

**Áreas con notificación de brotes de H5N1 en aves entre Julio y Noviembre de 2006**



World Health Organization  
© WHO 2006. All rights reserved

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

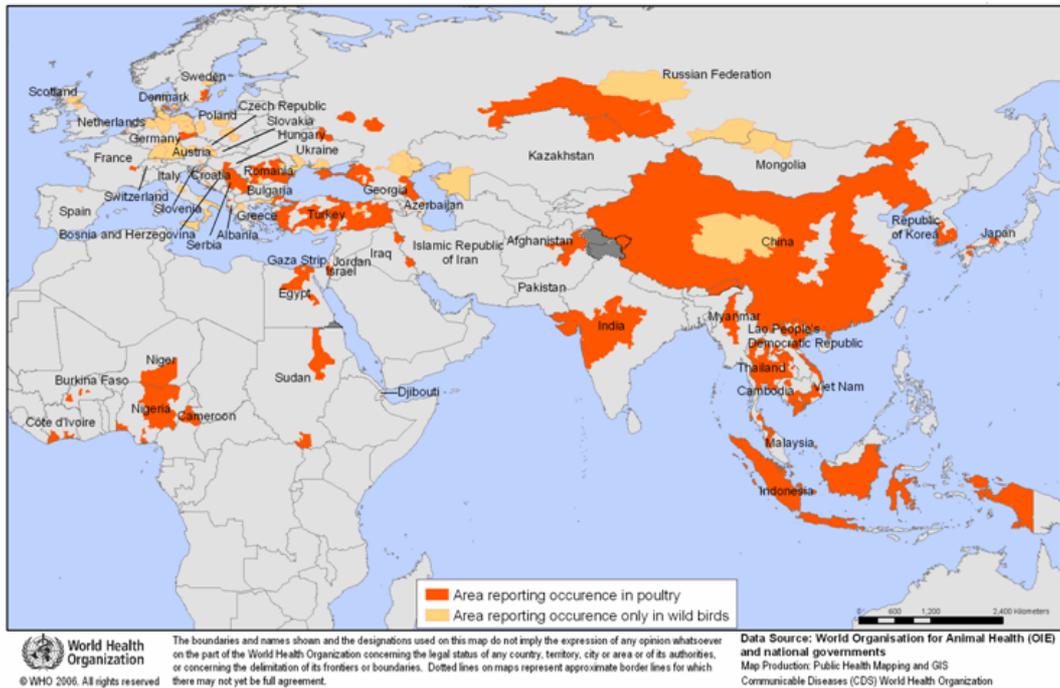
Data Source: World Organisation for Animal Health (OIE) and national governments  
Map Production: Public Health Mapping and GIS Communicable Diseases (CDS) World Health Organization

En febrero, Azerbaiyán confirma el virus H5N1 en aves migratorias, y Federación Rusa declara su primer brote de H5N1 en grandes granjas comerciales en la región del Cáucaso, cerca de la frontera con Azerbaiyán. Más de medio millón de aves son sacrificadas. India también notifica este mes de febrero sus primeros focos de aves afectadas y en marzo se declara

ran brotes en Pakistán. En febrero de 2006, Iraq declara su primer brote de H5N1

La situación más preocupante en este periodo ha sido la de Indonesia, donde se han notificado brotes en 29 de las 33 provincias del país. En Europa, el país más afectado, con numerosos focos en este periodo, que tardaron varios meses en controlarse fue Rumania.

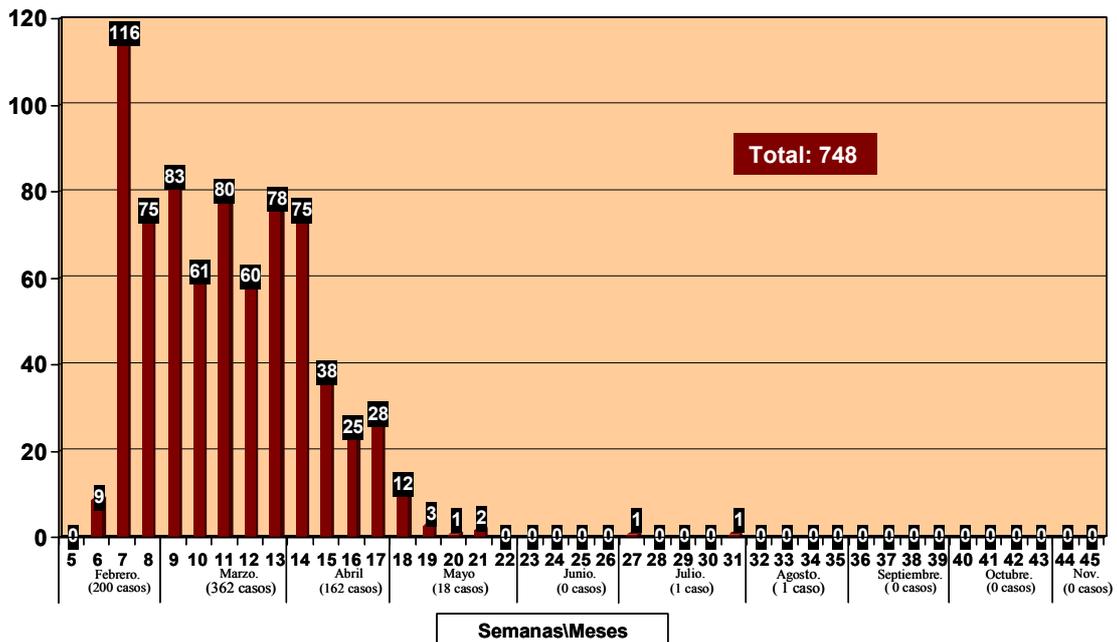
### Áreas con notificación de brotes de H5N1 en aves desde el año 2003 hasta Noviembre de 2006



En la Unión Europea, tras la confirmación del primer caso en aves silvestres el 11 de febrero de 2006, en Grecia e Italia, se han detectado casos de esta infección en aves silvestres o domésticas en 15 países. Sin embargo, la afectación desde finales de abril ha descendido de forma importante. Los casos detectados en los países de la UE han sido fundamentalmente en aves silvestres, con la excepción de focos en aves domésticas, muy localizados, y

rápidamente controlados, en cinco de ellos: Francia (que fue el primer país de la UE en notificar un brote en aves domésticas), Alemania, Suecia y Dinamarca y más recientemente, en junio en Hungría. Esta infección en aves silvestres en la UE en la primavera se ha asociado fundamentalmente con la infección de aves migratorias procedentes de Rusia y Asia Central.

### Casos de gripe aviar H5N1 en aves silvestres en la UE desde 1 de febrero al 9 de noviembre de 2006.



Fuente: Comisión Europea

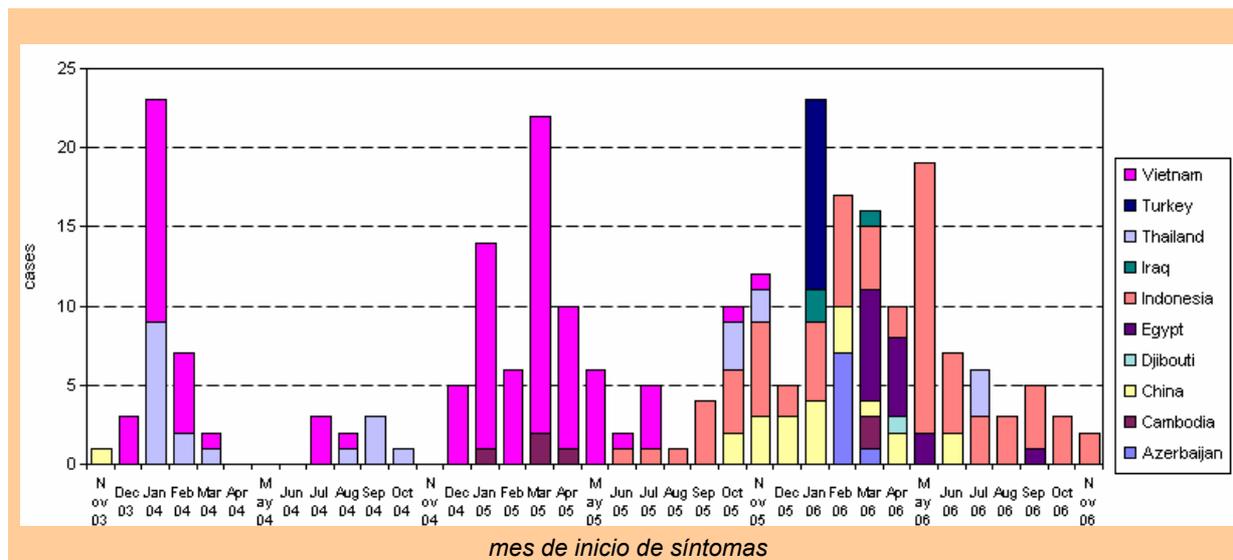
El 7 de julio de 2006 se confirmó el primer caso de infección por virus A/H5N1 en España en un ave silvestre. Se detectó un único caso en un ave migratoria silvestre, un Somormujo Lavanco (*Podiceps cristatus*), procedente del sur de la Península y cuyo cadáver fue localizado en el humedal de Salburua (Alava). Se pusieron en marcha todas las medidas preventivas establecidas en los protocolos vigentes ante la confirmación de casos de H5N1 en aves silvestres, que determinan actuaciones de control e inspección en el ámbito de la sanidad animal (censos de explotaciones, restricción de movimientos de aves, control de circulación de productos derivados, prohibición de ferias y mercados, etc.), y tras no haberse detectado ningún otro caso positivo, con fecha 29 de agosto se notificó a la OIE el final del brote.

La afectación en aves evidencia que, en Asia, el virus se ha convertido en endémico en algunos de los países afectados inicialmente, y que en algunos lugares, la difusión de la infección se está realizando a lo largo de las rutas seguidas por las aves acuáticas migratorias, que pueden sufrir pequeños desplazamientos dependiendo de las condiciones meteorológicas y/o escasez de alimentos. Tal como publi-

ca la OMS,<sup>22</sup> los virus H5N1 aislados en las aves infectadas en estos meses, tanto en Europa como en Asia y África, son casi idénticos, desde el punto de vista genético, a los aislados en las aves migratorias del lago Qinghai, lo que implica que este virus tiene una gran estabilidad, lo cual es poco usual en los virus de la gripe.

En la afectación humana, en este periodo se ha producido el mismo fenómeno de aumento en el número de países afectados, que en los brotes en aves. Hasta el 13 de noviembre de 2006, se han notificado casos humanos en diez países, la mayoría de ellos de Asia: Azerbaiyán, Camboya, China, Egipto, Indonesia, Irak, Tailandia, Turquía, Vietnam y Yibuti. Cinco de estos diez países (Turquía, Irak, Azerbaiyán, Egipto y Yibuti) han tenido sus primeros casos en este año 2006. En total, los casos confirmados a 29 de noviembre de 2006 por la OMS, son 258, 154 de los cuales han fallecido. En el año 2006, hasta el momento se han notificado 111 casos, 76 de ellos fallecidos, destacando la situación de Indonesia, país en el que se han confirmado el 40% de los casos del año 2006.<sup>23</sup>

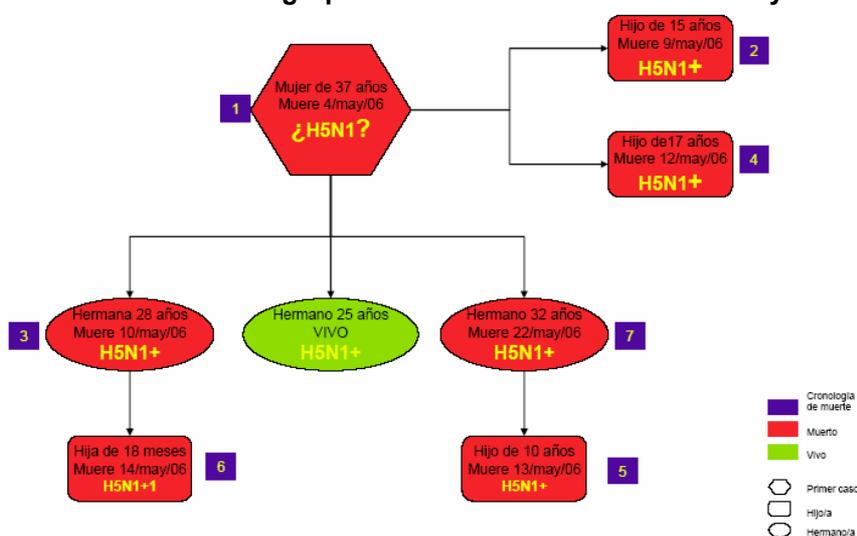
**Casos humanos de Infección por H5N1, según fecha de inicio de síntomas. 29 de Noviembre de 2006.**



Desde febrero de 2006, cabe destacar dos brotes en humanos de especial relevancia. El primero de ellos se produjo el 14 de marzo, cuando la OMS informaba de los primeros casos humanos en Azerbaiján. De los 8 casos notificados en este país, 6 de ellos se produjeron en un pequeño pueblo, afectando a mujeres jóvenes, de entre 15 y 21 años. Lo relevante de estos casos es que fueron los primeros que se relacionaban con un contacto con aves silvestres, ya que la exposición en esta mujeres se produjo por la manipulación y desplume de cisnes que encontraron muertos. Hasta entonces, el contacto se había asociado siempre con aves domésticas.

En segundo de ellos se produjo en las primeras semanas de mayo de 2006. Las autoridades sanitarias de Indonesia notificaron 7 casos (6 de ellos con confirmación por laboratorio) en una misma familia. Este es el mayor agrupamiento de casos notificado y todos tenían antecedentes de contacto cercano con otros casos, como cuidarse entre ellos durante el curso de la enfermedad. En esta agrupación no se encontró transmisión del virus a otras personas no pertenecientes a esta familia. El personal sanitario y otras personas que han tenido contacto íntimo con los pacientes no presentaron síntomas gripales.

**Casos notificados en la agrupación familiar de Indonesia de Mayo de 2006.**



Gran parte de las investigaciones realizadas en este periodo, se han centrado en los factores responsables de la patogenicidad y transmisibilidad del virus H5N1. A continuación se describen los principales hallazgos derivados de estos estudios.

Desde que se identificó el virus H5N1, uno de los objetivos está siendo identificar las bases moleculares de la virulencia del H5N1 para los humanos. Las cepas de H5N1 virulentas para mamíferos, incluyendo humanos, tienen alteraciones en la secuencia de varias de las proteínas virales como la hemaglutinina, la polimerasa PB2 y la proteína no estructural NS1.<sup>24</sup> Se ha planteado también una posible predisposición genética para la infección, basada en la afectación en muchas ocasiones de personas genéticamente relacionadas, aunque esta posibilidad debe ser explorada en mayor profundidad.<sup>25</sup>

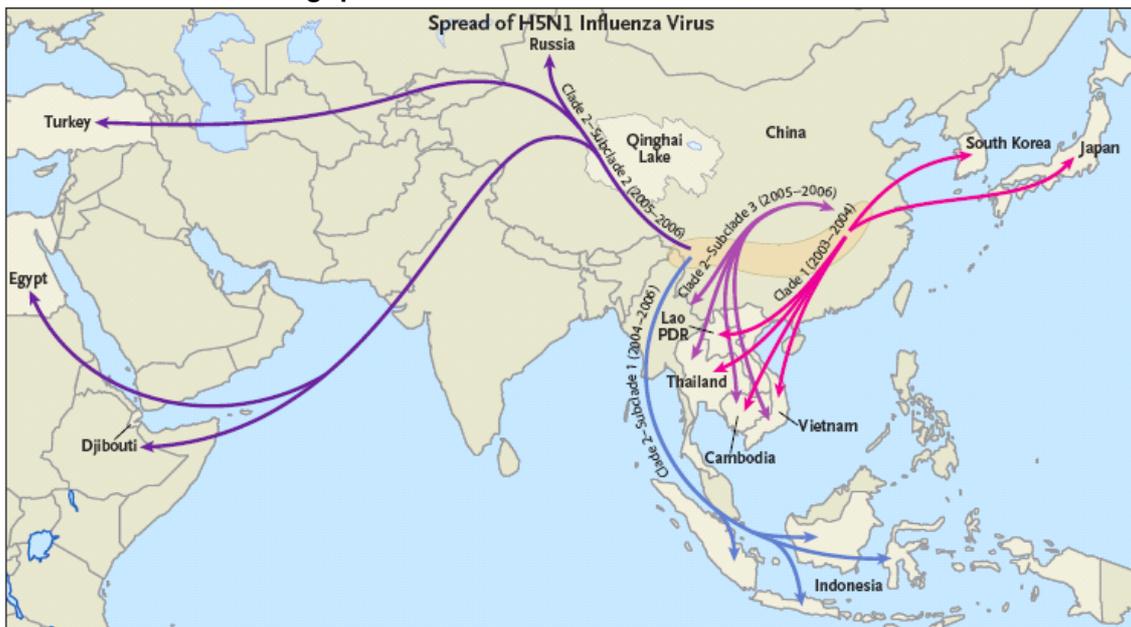
Del análisis genético de los virus H5N1 se concluye que el virus H5N1 ha persistido en su lugar de origen, en el sur de China, al menos 10 años, circulando antes de 1997, y ha sido repetidamente introducido en países vecinos o más alejados, estableciendo diferentes colonias del virus. El virus H5N1 que surgió en el sur de China, dio origen al genotipo dominante en el Sureste Asiático, el genotipo Z..<sup>26</sup> Este sigue siendo el genotipo dominante en Asia, sin embargo virus aislados de algunas provincias del sur de China presentan una mayor diversidad, conteniendo genotipos Z, V, W y G.

Por otro lado, el análisis filogenético de los genes que codifican la Hemaglutinina de los virus H5N1, muestran dos diferentes líneas de genes, concluyendo que este virus ha evolucionado a dos diferentes grupos genéticos denominados 1 y 2.<sup>22-27</sup>

El grupo 1 ha circulado en Tailandia, Camboya y Vietnam en 2004 y 2005 y ha sido responsable de las infecciones en humanos en estos países. Los virus del grupo 2, que son genética y antigénicamente distintos, inicialmente circularon en China e Indonesia durante 2003-2004 y primera mitad de 2005, sin causar casos humanos, pero a mitad de 2005 la epidemiología de este virus cambió, aumentando su circulación, y empezando a extenderse hacia el oeste, inicialmente en aves migratorias luego en aves domésticas y posteriormente detectándose en los casos humanos de Turquía, Azerbaiyán, Irak, Egipto y Yibuti. A partir de la segunda mitad de 2005, este virus también ha causado casos humanos en Indonesia y China.<sup>25</sup>

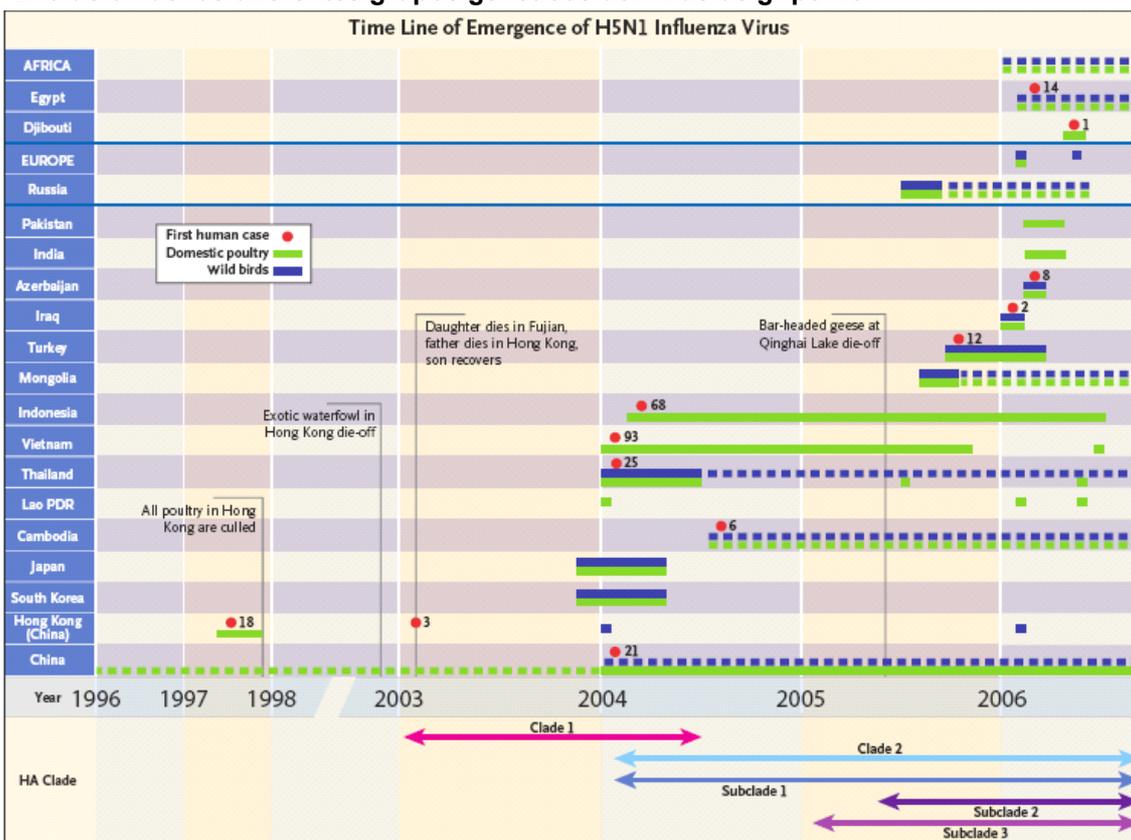
El grupo genético 2 ha sido el principal responsable de las infecciones humanas desde finales de 2005, y se ha diferenciado en 6 subgrupos, tres de los cuales también tienen diferencias en su distribución geográfica. Uno de ellos ha seguido circulando en Indonesia, un segundo subgrupo ha causado brotes en Europa, Oriente Medio y África, y el tercer subgrupo está circulando en China, y con menos extensión en Vietnam.<sup>28</sup>

### Extensión del virus de gripe H5N1



Fuente: N Engl J Med 355 (21): 2174-77

### Evolución de los diferentes grupos genéticos del virus de gripe H5N1



Fuente: N Engl J Med 355 (21): 2174-77

Derivada de la vigilancia del H5N1 en aves en China, se han publicado recientemente los resultados de un estudio<sup>29</sup> que indican que en este país, desde finales de 2005 ha emergido

una variante del virus H5N1 que se ha hecho predominante, denominada Fujian-like. Este nuevo sublinaje ha reemplazado gradualmente a los distintos sublinajes que predominaban en

China, ha causado infecciones humanas en este país y se ha transmitido ya a Hong Kong, Laos, Malasia y Tailandia. La aparición de esa variante, tiene un impacto importante en las medidas de control, ya que esta cepa parece ser resistente a las actuales vacunas utilizadas en aves en estos países.

Los factores que se requieren para el salto de una cepa viral de una especie a otra, no están bien establecidos, aunque sí se sabe que un factor importante que determina la especificidad de huésped es el receptor al que se une la hemaglutinina viral para iniciar la infección.<sup>30</sup> En el año 2006, se han publicado varios trabajos que pueden ayudar a explicar porqué el virus H5N1 no infecta fácilmente a los humanos ni se transmite entre personas.

En la capacidad de transmisión de los virus de la gripe tienen un papel importante los diferentes receptores del tracto respiratorio humano. Así, en los humanos hay dos tipos de receptores en el tracto respiratorio: las moléculas de ácido siálico unido a galactosa por enlaces alfa 2-3, que se encuentran principalmente en el tracto respiratorio inferior (en las células no ciliadas de la unión bronquioalveolar) y las moléculas de ácido siálico unido a galactosa por enlaces alfa 2-6, que se encuentran principalmente en la mucosa nasal, traquea y bronquios. Los virus humanos de la gripe tienen preferencia por los receptores alfa 2-6 mientras que los virus aviares, como el H5N1, la tienen por los receptores alfa 2-3, por lo que se replican eficazmente en las células del tracto respiratorio inferior.<sup>31</sup>

La región en la que se encuentran los receptores alfa 2-3 (bronquioalveolar), posiblemente está contribuyendo a la ineficaz transmisión del virus de persona a persona detectada hasta el momento. La adquisición de este virus de capacidad para reconocer el receptor alfa 2-6, permitiría al virus replicarse en la región superior del tracto respiratorio, donde podría transmitirse con más facilidad mediante la tos o el estornudo.<sup>31</sup>

Una de las mutaciones encontrada en los virus aislados en Turquía, implica una substitución del aminoácido serina por aspargina en la posición 223 de la proteína de unión a los receptores de la superficie de las células del huésped.<sup>32</sup> Esta mutación ha sido observada dos veces con anterioridad en el H5N1 (en virus aislados en un pequeño brote detectado en Hong Kong en 2003, y en el brote de 2005 en Vietnam). Esta mutación se sabe que puede estar implicada en el aumento de afinidad del virus H5N1 por los receptores alfa 2-6, y su efecto sería el aumento de la capacidad del virus para unirse a los receptores humanos y la disminución de su afinidad por los receptores aviares.

Otro de los cambios que se detectó en las muestras de Turquía, fue la substitución del ácido glutámico por lisina en la posición 627 de la polimerasa, que está asociada al aumento de la replicación del virus. Esta mutación se vio en las aves el pasado año y en una persona que murió en Holanda en el brote de H7N7 que tuvo lugar en 2003. También se ha visto en algunas personas del brote actual de H5N1 de Vietnam y Tailandia. La mutación en la polimerasa fue uno de los cambios que se produjo en el virus que dio lugar a la pandemia de 1918.<sup>32</sup>

Sin embargo, el efecto de estos cambios en la transmisibilidad del virus, de aves a personas o de una persona a otra, no está establecido, y por otro lado, hasta el momento, en el estudio de los virus aislados en humanos, se ha visto que estas mutaciones han sido transitorias, no han llegado a estabilizarse en los virus circulantes.<sup>33</sup>

Los resultados de una investigación reciente, basada en la producción de un modelo experimental de recombinación genética de virus humano H3N2 y aviar H5N1, apuntan a la falta de transmisibilidad de la recombinación resultante de estos virus.<sup>34</sup>

## A.2. **Características de la Afectación Humana por el Virus H5N1**

Este apartado pretende revisar las principales características clínicas y los factores relacionados con la transmisión del virus H5N1 a las personas. Antes de ello, se van a revisar brevemente los brotes de gripe aviar anteriores al actual de H5N1 en los que se ha producido también una afectación de personas, ya que es importante tener en cuenta que aunque sí la de mayor magnitud, no es esta la primera vez en la que se produce una afectación humana por virus aviares de la gripe.

### A.2.1. **Afectación humana por virus de gripe aviar anterior al brote actual por H5N1.**

Las infecciones más graves y de mayor magnitud en humanos por virus de la gripe aviar, se han producido por virus gripales de alta patogenicidad. Sin embargo, los virus de baja patogenicidad pueden, en muy raras ocasiones, causar enfermedad en humanos, aunque siempre han sido infecciones con sintomatología muy leve.

También hay que tener en cuenta, que aunque las aves han constituido la principal fuente de infección para los humanos, no todas las infecciones por virus de la gripe animal que han afectado al hombre han sido debidas a la transmisión desde las aves. Por ejemplo, a finales de los años 70, algunos trabajadores que tuvieron contacto con infecciones en focas, desarrollaron conjuntivitis.<sup>35</sup> Sin embargo, estos casos han sido muy esporádicos, y con sintomatología leve.

Como se refleja en la tabla, desde 1959 y hasta el brote actual de H5N1, se han documentado casos de infección humana por un virus aviar de la gripe en 10 ocasiones,<sup>1</sup> y en ellas, de las múltiples cepas de virus aviares de la gripe A, únicamente se han implicado las siguientes: H5N1, H7N2,

H7N3, H7N7, y H9N2. En general, estas infecciones se han manifestado con síntomas leves de enfermedad.

La primera de ellas, se detectó en EEUU en 1959 y fue causada por el virus A/H7N7. El virus se aisló en la sangre de un hombre que desarrolló hepatitis. Durante el periodo de 1978-79 se notificaron algunas conjuntivitis autolimitadas entre trabajadores implicados en un brote de H7N7 de baja patogenicidad en el noreste de EEUU. También durante 1996, una mujer de 43 años en Inglaterra que tenía patos domésticos que se mezclaban con patos silvestres desarrolló una conjuntivitis de la que se aisló H7N7 de baja patogenicidad.<sup>36</sup>

Entre diciembre de 1998 y marzo de 1999, un virus H9N2 de baja patogenicidad fue aislado en siete personas de entre 1 a 70 años en China y Hong Kong (únicamente en los dos pacientes de Hong Kong se detectaron fiebre y síntomas respiratorios). En 2002, durante un brote de H7N2 de baja patogenicidad en EEUU, en una persona se detectaron anticuerpos positivos frente a este virus, y en 2003, en un paciente con una enfermedad grave de base, se aisló también el H7N2 de baja patogenicidad.

En febrero de 2003 se identificaron 2 pacientes afectados y 1 fallecimiento en Hong Kong en una misma familia que viajó a China meridional, también por virus aviar subtipo H5N1.

En Europa, se produjo en febrero de 2003 un brote de gripe aviar por el subtipo H7N7 en los Países Bajos. El virus se confirmó en 89 casos. Excepto un veterinario que falleció, el resto de los casos manifestaron síntomas leves. Los informes de este brote apuntan a que al menos un millar de personas se infectaron por este virus durante la epidemia, y se detectaron anticuerpos en más de la mitad de los convivientes con los trabajadores en contacto con aves infectadas.<sup>37-38</sup>

Durante el brote de H7N3 que se dio en Canadá en 2004, se detectó este virus de

alta patogenicidad en dos personas, que manifestaron síntomas de conjuntivitis, co-riza y dolor de cabeza.

**Casos humanos de infección por virus gripales aviarios desde 1959 sin incluir los casos humanos del brote actual H5N1**

Año	Subtipo	País afectado	Casos	Muertes
1959	H7N7 (AP)	EEUU	1	0
1978-79	H7N7 (BP)	EEUU	varios	0
1996	H7N7 (BP)	Inglaterra	1	0
1997	H5N1 (AP)	Hong Kong	18	6
1999	H9N2 (BP)	China, Hong Kong	7	0
2002-2003	H7N2 (BP)	EEUU	2	0
2003	H5N1 (AP)	Hong Kong	2	1
2003	H7N7 (AP)	Holanda	89	1
2003	H9N2 (BP)	Hong Kong	1	0
2004	H7N3 (AP)	Canadá	2	0

AP: Alta patogenicidad ; BJ: Baja patogenicidad

Recientemente, en mayo de 2006, una persona expuesta ocupacionalmente, ha desarrollado conjuntivitis en el brote de H7N3

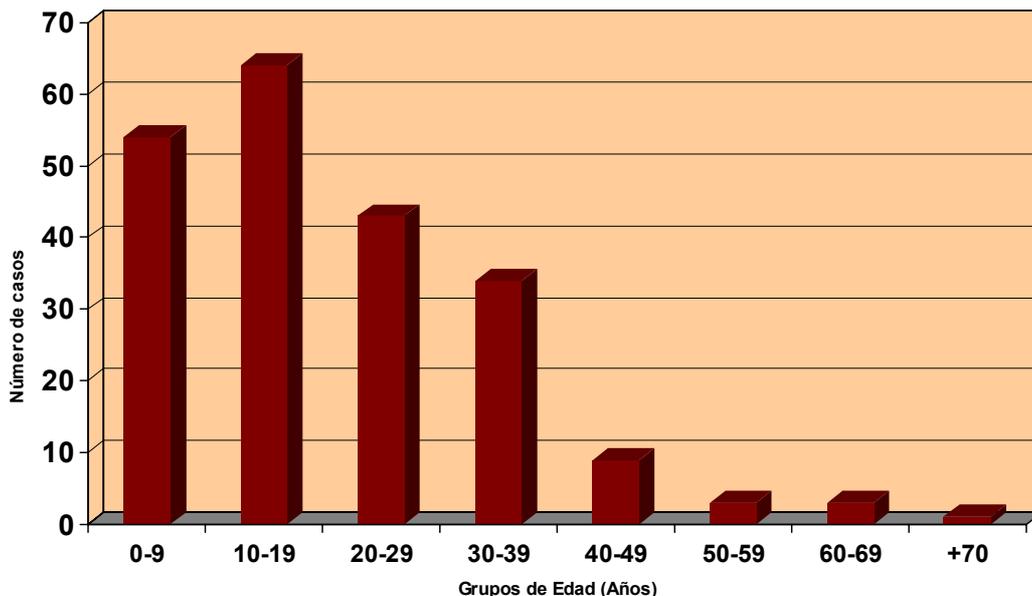
de baja patogenicidad que se ha producido en Reino Unido.<sup>39</sup>

#### A.2.2. Características clínicas de la gripe H5N1

Como ocurre con la mayoría de las enfermedades emergentes, las características de la enfermedad producida por el virus de la gripe A/H5N1 en seres humanos todavía no se conocen en profundidad. Los datos clínicos de los casos confirmados hasta ahora están comenzando a proporcionar un cuadro de las características clínicas de la enfermedad,<sup>40-41</sup> pero hay que tener en cuenta, que el cuadro actual se puede ir modificando dada la propensión de este virus a cambiar rápidamente y de forma imprevisible.

Según la última revisión llevada a cabo por OMS,<sup>41</sup> la mediana de edad de los casos confirmados es de 20 años, oscilando en un rango de 3 meses a 75 años. La mitad de los casos se han dado en personas de menos de 20 años. No se dan diferencias significativas en la afectación por sexo.

**Distribución por grupos de edad de los casos humanos de H5N1. 29 de Noviembre de 2006**



El período de incubación para la gripe aviar H5N1 puede ser más largo que el descrito para la gripe estacional, que es de dos a tres días. Los datos actuales indican un período de incubación que se extiende en un rango de 2 a 8 días y posiblemente pueda durar hasta 17 días.<sup>40</sup> Sin embargo, la posibilidad de exposición múltiple al virus hace difícil definir este período con precisión. En este sentido, la OMS recomienda actualmente que se utilice un período de incubación de siete días para las investigaciones de los casos y para la monitorización de los contactos.<sup>42</sup>

En los casos descritos por el virus A/H5N1, la enfermedad sigue un curso clínico inusualmente agresivo, con un deterioro rápido y una alta letalidad. Los síntomas iniciales incluyen una fiebre alta, generalmente con una temperatura de más de 38°C, y síntomas de gripe. La diarrea, vómito, dolor abdominal, dolor en el pecho, y hemorragias nasales se han descrito también como síntomas tempranos en algunos pacientes. La diarrea acuosa sin sangre parece ser más común en la gripe aviar H5N1 que en la gripe estacional.<sup>40</sup> El espectro de síntomas clínicos puede, sin embargo, ser más amplio, y no todos los pacientes confirmados han presentado síntomas respiratorios. En dos pacientes del sur de Vietnam, el diagnóstico clínico fue encefalitis aguda y ninguno de los dos pacientes tenía síntomas respiratorios cuando el cuadro se presentó. En otro caso, en Tailandia, el paciente presentó fiebre y diarrea, sin síntomas respiratorios.<sup>43</sup> Los tres pacientes tenían una historia reciente de exposición directa a aves de corral infectadas.

Una característica vista en muchos pacientes es el desarrollo de manifestaciones del tracto respiratorio inferior en fases tempranas de la enfermedad. Según los datos que se tienen hasta el momento, la dificultad respiratoria aparece unos cinco días después de los primeros síntomas. También es frecuente que aparezcan distress respiratorio, voz ronca, y crepitantes inhalatorios. La producción de esputo es variable y a

veces sanguinolenta. Casi todos los pacientes desarrollan neumonía.<sup>40</sup> Durante el brote de Hong Kong, todos los pacientes con enfermedad grave desarrollaron neumonía viral primaria, que no respondió a antibióticos. Datos limitados de los pacientes del brote actual indican la presencia de una neumonía viral primaria por H5N1, generalmente sin evidencia microbiológica de sobreinfección bacteriana en la presentación de la enfermedad. En Turquía, los clínicos también han informado de la aparición de neumonía como una característica constante en los casos graves; estos pacientes como en los casos anteriores no respondieron al tratamiento con antibióticos.

El deterioro clínico es rápido. En Tailandia, el tiempo entre el establecimiento de la enfermedad y el desarrollo de distress respiratorio agudo era de alrededor seis días, con un rango de 4 a 13 días. En los casos graves de Turquía, los clínicos observaban el fallo respiratorio de tres a cinco días después del inicio de la sintomatología.<sup>42</sup>

Otra característica común es disfunción multiorgánica. También se suelen ver alteraciones de laboratorio, que incluyen leucopenia (principalmente linfopenia), trombocitopenia leve o moderada, transaminasas elevadas, y en algunos casos coagulación intravascular diseminada. El número de días desde el establecimiento de los síntomas hasta la muerte oscila alrededor de los 10 días.<sup>41</sup>

La tasa de letalidad en los casos confirmados oscila alrededor del 50%, y es mayor en los más jóvenes (del 73% en el grupo de 10 a 19 años en la última revisión de OMS.<sup>41</sup>

Uno de los puntos no aclarados hasta el momento es el de la existencia o no de casos leves o asintomáticos, que no hayan sido detectados o notificados.<sup>44</sup> Los estudios serológicos que se han realizado hasta el momento no han podido identificar casos leves o asintomáticos. Sin embargo, estos estudios serológicos han sido muy limita-

dos y los métodos utilizados sólo tienen la capacidad de detectar respuesta serológica en pacientes hospitalizados gravemente enfermos.

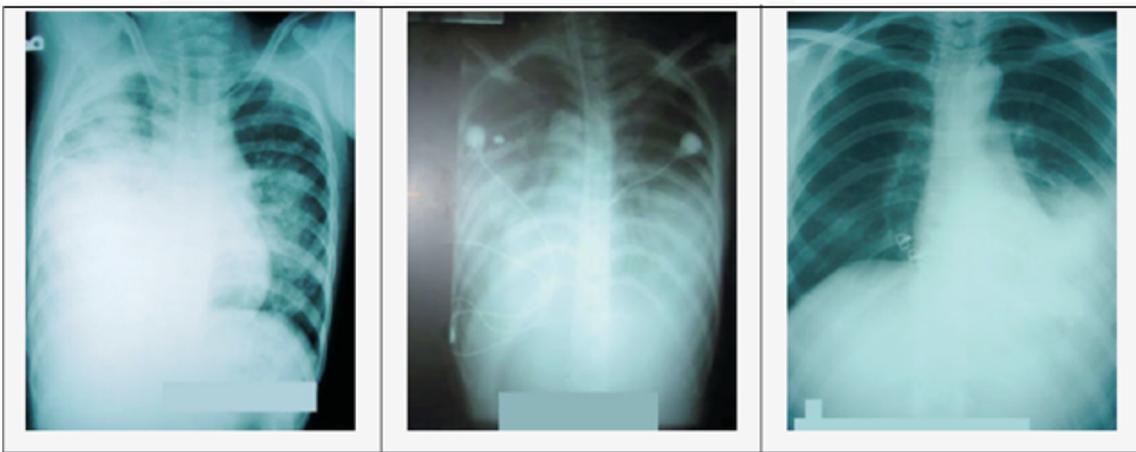
En una revisión publicada recientemente por la OMS,<sup>25</sup> se incluyen los resultados de varios estudios de seroprevalencia: los estudios de seroprevalencia llevados a cabo en Hong Kong en 1997, obtuvieron como resultado que en los trabajadores con aves domésticas la prevalencia de anticuerpos era de un 10%, mayor que en los trabajadores empleados en el sacrificio de las aves, en los que era de un 3%. En la población general era del 0%. Estudios serológicos más recientes, usando pares de sueros, en 2.109 trabajadores empleados en el sacrificio de las aves en la República de Corea, detectaron anticuerpos frente a H5 en 9 personas. Estas infecciones se asociaron a síntomas leves o moderados, y fueron adquiridas antes de que este personal utilizara los equipos de protección personal. Por otra parte, los trabajadores sanitarios a los que se ha estudiado en Tailan-

dia han resultado negativos, y en Vietnam, algunos de los familiares de los afectados tuvieron resultados positivos, aunque el resto de contactos de los casos estudiados han sido siempre negativos.

Evidencia limitada sugiere que algunos fármacos antivirales, especialmente el oseltamivir, pueden reducir la duración de la replicación viral y mejorar las posibilidades de supervivencia, si se administran en el plazo de 48 horas tras el inicio de los síntomas. Sin embargo, los datos clínicos sobre la efectividad del oseltamivir son muy limitados, ya que la mayoría de los pacientes son diagnosticados y tratados tarde en el curso de la enfermedad.<sup>42</sup>

El oseltamivir y los otros fármacos antivirales fueron desarrollados para el tratamiento y la profilaxis de la gripe estacional, que es una enfermedad menos grave y en la que se produce una replicación viral menos prolongada. Por ello, las recomendaciones sobre las dosis y duración óptimas del tratamiento de la gripe aviar H5N1, necesitan ser revisadas de forma continua

### Radiografías de tres pacientes con gripe aviar A (H5N1)



Fuente: *N Engl J Med* 2005;352:686-691

#### A.2.3. Transmisión del virus aviar H5N1 a humanos. Factores relacionados con el riesgo de infección a las personas

Actualmente, la gripe aviar H5N1 sigue siendo una enfermedad que afecta fundamentalmente a las aves. La barrera de es-

pecie es significativa: el virus no la cruza fácilmente para infectar a seres humanos. Esto lo demuestra el hecho de que a pesar de la infección de decenas de millones de aves domésticas a lo largo de grandes áreas geográficas desde mediados de

2003, se han confirmado alrededor de 250 casos humanos.

Toda la evidencia hasta la fecha indica que el contacto directo con aves enfermas o muertas es la fuente principal de la infección humana por el virus H5N1, mediante la inhalación de gotas respiratorias o de polvo contaminado. Los comportamientos identificados como de especial riesgo incluyen el sacrificio, el desplume, y la preparación para el consumo de aves infectadas.<sup>42</sup>

El contacto indirecto, la exposición a un ambiente que puede haber sido contaminado por heces de aves infectadas es un segundo mecanismo de infección para los humanos, pero mucho menos frecuente que el contacto directo. Así, en unos pocos casos, la fuente de la infección se ha asociado a la exposición a las heces de pollos cuando los niños jugaban en un área frecuentada por aves de corral criadas en libertad. Otra posible fuente de exposición ha podido ser el nadar en aguas a las que se han arrojado carcasas de aves infectadas o que han sido contaminadas por heces de patos o aves migratorias.<sup>42</sup>

En algunos casos, las investigaciones no han podido identificar una fuente plausible de exposición, sugiriendo que un cierto factor ambiental, todavía desconocido, que implica contaminación con el virus, puede estar relacionado con un pequeño número de casos.<sup>40</sup> Se han propuesto algunas explicaciones que incluyen un posible papel de aves peri-domésticas, tales como palomas, o el uso de las heces no tratadas de aves como fertilizante.

La mayoría de los casos han ocurrido en las casas rurales o periurbanas donde se guardan aves de corral en muy pequeño número. Los brotes en este tipo de explotaciones son muy difíciles de controlar y el contacto de las personas con las aves es muy estrecho. Estas aves están generalmente libres y obtienen el alimento de las mismas zonas que las aves migratorias, y también comparten con ellas las fuentes de agua. Tales situaciones crean gran canti-

dad de oportunidades para la exposición humana al virus, especialmente cuando las aves entran en las casas, se les mete durante los días de tiempo adverso, o cuando comparten las áreas donde los niños juegan o duermen.

La experiencia de Azerbaiyán indicó que hay situaciones excepcionales en las que el contacto con aves silvestres puede suponer un riesgo de infección para las personas, si estas aves son manipuladas sin las adecuadas precauciones.<sup>44</sup>

Otra de las características que se ha observado en el brote actual de H5N1, ha sido que este virus es capaz de infectar a determinadas especies de mamíferos en los que no se habían detectado nunca virus gripales. El pasado febrero, Alemania notificó el hallazgo de un gato infectado por H5N1 en la isla de Ruegen<sup>45</sup> y en Tailandia se habían notificado también casos en estos animales en febrero de 2004.<sup>46</sup> El virus H5N1 ha afectado también a otras especies como civetas (en julio de 2005, se detectaron tres civetas muertas en cautividad en Vietnam), hurones, y el virus se ha detectado, también en Alemania en una marta encontrada muerta tras el contacto con aves silvestres afectadas.

La evidencia disponible indica que las infecciones detectadas en estos animales son hasta el momento excepcionales, y ocurren en asociación con brotes de H5N1 en aves domésticas o salvajes. No hay actualmente evidencia que estos animales desempeñen un papel en la transmisión de los virus H5N1. Hasta la fecha, no se ha detectado ningún caso humano que se haya relacionado con la exposición a uno de estos animales.

Se han detectado muy pocos casos en teóricos grupos de riesgo, tales como comerciantes de aves de corral, trabajadores de mercados de aves vivas, o empleados en el sacrificio de aves, veterinarios, o personal sanitario que ha atendido a los pacientes sin el equipo de protección adecuado.<sup>47</sup> Tampoco está del todo aclarado el motivo

por el que los casos se concentran en niños previamente sanos y adultos jóvenes. Están en marcha diversos estudios e investigaciones para definir mejor las circunstancias de la exposición, los comportamientos, y los posibles factores genéticos o inmunológicos que pudieran aumentar la probabilidad de infección humana.

El hecho de que los patos domésticos pueden excretar grandes cantidades de virus altamente patógeno sin mostrar signos de la enfermedad, también debe tenerse en cuenta cuando se investigue los antecedentes de exposición en los casos de infección por H5N1. También es importante tener en cuenta el antecedente de consumo de las aves de corral en un país afectado, no se considera un factor de riesgo si el alimento ha sido adecuadamente cocinado y la persona no ha estado implicada en la preparación del alimento.

Desde 1997, se han notificado algunos casos de transmisión ocasional del virus H5N1 a contactos muy cercanos.<sup>17</sup> Estas infecciones se han visto, generalmente, en parientes muy cercanos que proporcionaban cuidados al paciente, sin que la enfermedad se haya transmitido en ningún caso de forma efectiva ni sostenida en la comunidad. La mayor agrupación familiar en la que se ha establecido una transmisión de

persona a persona ha sido la que se produjo a principios de mayo de 2006 en Indonesia, con la afectación de 8 miembros de una misma familia, 7 de los cuales fallecieron.<sup>48</sup>

En algunos países del Sureste Asiático como China, Indonesia y Vietnam se están llevando a cabo programas de vacunación en aves a gran escala, como estrategia a medio plazo con el objetivo de reducir la enfermedad y la necesidad de sacrificio masivo de aves. El impacto de estas estrategias sobre el riesgo de infección y de enfermedad para las personas no está claro. Si la inmunización de las aves es eficiente y está bien monitorizada podría reducir la carga de H5N1 en la población de aves y a raíz de ello, disminuir también el riesgo de infección para las personas.<sup>49</sup> Sin embargo, también puede conllevar la circulación silente del virus entre las aves, y podría aumentar el riesgo para los humanos en esos países, y el riesgo de coinfección con otros virus de la gripe. Una de las consecuencias de estos programas podría ser la de dificultar la vigilancia de los casos de gripe en humanos y de las agrupaciones de estos casos, al faltar el antecedente de exposición a aves enfermas a la hora de investigar las neumonías.<sup>47</sup>

### A.3. Valoración del Riesgo para la Salud Humana del Virus H5N1

El virus de la gripe A/H5N1 supone un motivo de preocupación para la salud humana por dos razones. En primer lugar, ha cruzado la barrera de la especie para infectar a seres humanos por lo menos en tres ocasiones en años recientes, en 1997 y en 2003 en Hong Kong, y en los brotes actuales que comenzaron en diciembre de 2003, y es el virus de gripe aviar que ha causado el mayor número de casos humanos de enfermedad grave y de muerte.

En segundo lugar, y con mucha más trascendencia para la salud humana, existe el riesgo de que el virus H5N1 adquiriera la capacidad de transmitirse de persona a persona de manera eficiente y pueda desencadenar una pandemia de gripe. De los tres atributos que debe tener un virus de la gripe para causar una pandemia: infectar a seres humanos, causar en ellos enfermedad y ser capaz de transmitirse de forma eficiente de una persona a otra, el virus H5N1 ha cumplido hasta el momento los dos primeros.

El virus H5N1 es, en estos momentos, endémico en muchas partes de Asia habiéndose establecido en esta zona un nicho ecológico permanente en aves. La presentación de estos brotes en áreas rurales, donde la mayoría de los habitantes tienen un contacto directo con estas aves afectadas, que son la base de su economía, hace que sea difícil el control de estos brotes.

La aparición de extensos brotes de H5N1 en diversos países del continente Africano en este último año, ha supuesto también un motivo de alerta. En estos países no están completamente desarrollados los sistemas de vigilancia animal y, sus sistemas de producción, al igual que en Asia, se basan en pequeñas explotaciones familiares en las que no hay medidas de bioseguridad, por lo que es muy difícil que se establezcan medidas de control estrictas para limitar estos brotes. La población está escasamente

informada sobre el riesgo y las medidas a tomar para evitarlo. Todo esto hace que el riesgo de exposición humana a aves afectadas sea elevado y que existan altas probabilidad de aparición de casos humanos en estas zonas en un número importante.

Debido a la extensión de los brotes de H5N1 en aves, sigue existiendo riesgo de que este virus pueda sufrir cambios que impliquen una transmisión interhumana con el consiguiente riesgo de inicio de una pandemia. Esta situación se mantendrá mientras este virus permanezca en el ambiente y según los expertos, es improbable que desaparezca en un corto espacio de tiempo.

El virus de la gripe A/H5N1 ha experimentado numerosos cambios desde que las primeras infecciones humanas fueron documentadas en 1997. Está aumentando su patogenicidad y su resistencia. Se sabe también que las diferentes especies de aves domésticas y migratorias responden al virus de diferente forma. Estas diferencias son importantes para la identificación de la especie centinela y reservorio y la evaluación del riesgo, particularmente en lo concerniente a la diseminación hacia el oeste de este virus. Además los patrones de excreción se sabe que varían según las especies y esto puede afectar al modo y al riesgo de transmisión.

Por el momento, estos cambios están afectando fundamentalmente a los patrones de transmisión y diseminación del virus entre aves domésticas y silvestres, y no parecen tener un impacto importante en la enfermedad en los seres humanos, ni en sus mecanismos de transmisión entre personas.<sup>33</sup> No hay evidencia, actualmente, de que el virus haya aumentado su capacidad para transmitirse fácilmente de una persona a otra, y en todos los análisis realizados se ha constatado que todos los genes de los virus H5N1 circulantes son de origen aviar, por lo que no hay ninguna evidencia de que se haya producido recombinación de material genético.

No es posible predecir cuando un virus de la gripe, tal como el H5N1, podría adquirir las características necesarias para transmitirse entre personas, o si esto puede llegar a producirse, entre otros motivos, porque no se conocen con exactitud cuales son las mutaciones específicas que llevarán a aumentar la transmisibilidad del virus entre seres humanos. Por ello, es fundamental que el estudio virológico de las mutaciones en los virus gripales se haga de manera conjunta con la valoración epidemiológica de los patrones de transmisión que se produzcan en la población.

El riesgo de que aparezcan casos en humanos por este virus sigue considerándose muy bajo, y limitado a ciertos grupos de riesgo que son los que tienen contacto cercano con aves infectadas, especialmente aves domésticas.

En Europa, aunque en numerosos países se ha detectado el virus, en estos momentos, supone un riesgo muy bajo para la salud humana, y en las personas que no tienen ningún contacto con aves domésticas o silvestres el riesgo debe considerarse prácticamente cero en el momento actual.<sup>47</sup>

Ya que el virus puede ser transportado por las aves migratorias, las personas que tienen más riesgo son aquellas con pequeñas explotaciones domésticas, especialmente si tienen aves al aire libre, ya que es más difícil que en este tipo de explotaciones se den las medidas de bioseguridad adecuadas y suele existir un contacto más cercano entre las personas y los animales.

La situación de riesgo de pandemia no se ha modificado y de acuerdo con las fases establecidas por la OMS, seguimos en periodo de alerta pandémica, fase 3, que se define por la aparición de infección humana con un nuevo subtipo de virus de la gripe, pero sin transmisión persona a persona, o a lo sumo casos raros de transmisión a un contacto próximo.

Por último señalar, que para minimizar los riesgos de aparición de brotes de gripe aviar en aves y evitar la exposición humana ante posibles focos, en la UE se han establecido una serie de medidas de control y lucha contra la gripe aviar, siguiendo las normas de la Organización OIE.<sup>50</sup>

Se realiza una vigilancia activa de la enfermedad en aves, que en España coordina el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación<sup>51, 52</sup> y se han impuesto prohibiciones a las importaciones de aves vivas y productos de aves de corral que entrañan riesgos, procedentes de todos los países o regiones en los que se hayan detectado o confirmado brotes de la enfermedad dentro de sus fronteras.

Dado que la cepa asiática del virus empezó a propagarse a Occidente desde Asia, la UE ha reforzado las medidas preventivas, de vigilancia y control. Se acordó aplicar medidas de bioseguridad más estrictas, entre las que figura el mantenimiento de las aves de corral en situación de confinamiento en las zonas de alto riesgo, la prohibición de la concentración de aves de corral en mercados, exposiciones y eventos culturales y la elaboración de planes de vigilancia en aves silvestres y domésticas.

La nueva Directiva 2005/94/CE del Consejo actualiza las medidas de prevención y vigilancia más adecuadas para minimizar los riesgos para la salud, los costes económicos y las repercusiones negativas en la sociedad en caso de brote de la enfermedad. Un aspecto clave de la Directiva es el nuevo acento que se pone en la vigilancia y control de los virus de baja patogenicidad, como medio para prevenir un brote importante de gripe aviar. También permite que, en condiciones estrictamente controladas, los Estados Miembros lleven a cabo la vacunación preventiva y la vacunación de urgencia contra la gripe aviar.

## **B. COORDINACIÓN Y ESTRUCTURA ORGANIZATIVA DEL PLAN NACIONAL**

La composición y las funciones de cada uno de los grupos que forman parte de la estructura organizativa y de coordinación del Plan, está descrita en el apartado 5.1 del Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una pandemia de gripe de mayo de 2005.

A continuación se describen las principales actividades que estos grupos han desarrollado desde la publicación del citado Plan.

### **B.1. Comisión Interministerial de Seguimiento e Información de la Gripe Aviar**

Bajo la dirección del Ministerio de la Presidencia y de la Secretaría de Estado de Comunicación, en febrero de 2006 se constituyó esta Comisión en la que participan representantes de los diferentes departamentos del Gobierno implicados, (Sanidad y Consumo, Agricultura, Pesca y Alimentación, Economía y Hacienda, Interior, Administraciones Públicas, Industria, Turismo y Comercio, Medio Ambiente y Presidencia). La Comisión coordina la política informativa del Gobierno en relación con la gripe aviar.

### **B.2. Comité Ejecutivo Nacional para la Prevención, el Control y el Seguimiento de la Evolución Epidémica del Virus de la Gripe.**

Bajo la presidencia de la Ministra de Sanidad y Consumo, este Comité se reúne periódicamente para hacer un seguimiento de la situación, dar a conocer la evaluación del riesgo para la población española y aprobar protocolos de actuación.

Desde que se aprobó el Plan Nacional se han presentado a este Comité los protoco-

los que se enumeran en los apartados específicos de los Subcomités así como los elaborados por la DGSP del MSC.

La composición de este Comité se ha ampliado en las últimas reuniones incorporando a representantes de tres CCAA y a un representante del Ministerio de Medio Ambiente.

### **B.3. Comisión de Salud Pública**

El objetivo fundamental de esta Comisión en la estructura organizativa del Plan ha sido impulsar la puesta en marcha y el desarrollo de los Planes Autonómicos, y garantizar que las medidas de control establecidas para cada fase en el Plan Nacional se adoptaran coordinadamente en todas las CCAA. Como resultado de este esfuerzo, en este momento, todas las CCAA han elaborado un Plan de preparación y respuesta ante una pandemia de gripe, que incluye un plan de respuesta a la emergencia de los servicios sanitarios.

Desde la aprobación del Plan Nacional en mayo de 2005, esta Comisión ha tratado el tema de la gripe aviar y la preparación ante una pandemia en todas sus reuniones, que con carácter general tienen una periodicidad mensual, y ha tenido un papel fundamental en la coordinación y armonización de las medidas que se han ido tomando como parte de la preparación ante una pandemia. Cabe destacar la decisión de comprar fármacos antivirales para el 20% de la población acordada por esta Comisión.

### **B.4. Grupo Técnico de Coordinación**

Este grupo se ha encargado de la organización y preparación de los documentos presentados a las reuniones de los Subcomités contemplados en el Plan Nacional. Coordina la participación de las Sociedades Científicas en la elaboración de protocolos y las reuniones del Comité Científico.

Elabora un informe diario y otro semanal actualizando la situación sobre la gripe aviar en el mundo, y mantiene actualizada la Herramienta de trabajo en grupo creada por el MSC. Participa en las reuniones internacionales de coordinación de planes nacionales en la Región Europea y ha organizado las reuniones de coordinación entre regiones y CCAA fronterizas con Portugal.

### B.5. Comité Científico

Este Comité se constituyó en junio de 2005. Desde entonces ha venido prestando apoyo al desarrollo del Plan tanto en la elaboración de los protocolos técnicos, como en el campo de la comunicación, ya que se ha considerado fundamental que el mensaje y las recomendaciones que se emitan tanto a los profesionales como a la población desde la Administración y desde las Sociedades Científicas estén consensuadas y sean homogéneas.

Además de las Sociedades que se recogen en el Plan Nacional de mayo de 2005, durante este periodo se han incluido también como miembros de este Comité a la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias y a la Asociación Española de Vacunología

### B.6. Subcomités del Plan Nacional

#### B.6.1 Subcomité de Vigilancia

La preparación de los aspectos de vigilancia se considera fundamental ya que la situación de pandemia y las fases de alerta pandémica, supondrán un aumento importante en los requerimientos y el funcionamiento de los sistemas de vigilancia. En el transcurso de una pandemia, será necesario que la vigilancia de la gripe aporte información que con anterioridad no recogía, y sobre todo, los tiempos y la precisión que se le van a pedir a los sistemas de vigilancia en una pandemia van a cambiar sensiblemente respecto a las temporadas inter-

pandémicas anuales. En este sentido, hay que contar, con que en una pandemia habrá un exceso de demanda para los sistemas de vigilancia, que posiblemente tendrán que organizarse de forma especial, teniendo en cuenta además que podrán verse afectados por las bajas producidas en el personal encargado de esta vigilancia.

La vigilancia de la gripe en las distintas fases de una pandemia conllevará necesidades y características diferentes en consonancia con el patrón de presentación de la enfermedad, y los sistemas de vigilancia de la enfermedad deberían estar dotados de una imprescindible flexibilidad, con capacidad para adaptarse a los posibles escenarios.

Aunque los objetivos de la vigilancia de la gripe en una situación de pandemia cambiarán en el tiempo, existe un cierto consenso en que, a lo largo de las diferentes fases pandémicas, los sistemas de vigilancia necesitarían obtener información oportuna para:

1. Detectar precozmente casos humanos producidos por la nueva cepa de gripe.
2. Proponer medidas de control eficaces que limiten su transmisión.
3. Identificar las agregaciones de casos y brotes iniciales y vigilar el patrón de difusión e impacto.
4. Detectar cualquier posible cambio en el virus pandémico.
5. Aportar información para el desarrollo de una vacuna
6. Estimar la posible curva epidémica.
7. Servir de soporte a las decisiones relacionadas con la distribución de las vacunas, el tratamiento con antivirales y otras medidas de Salud Pública encaminadas a la reducción de la transmisión.

Durante este año 2006, se ha trabajado con representantes de vigilancia epidemiológica y virológica de las CCAA, con el Centro Nacional de Epidemiología y el Centro Nacional de Microbiología, y se han consensuado los siguientes protocolos de actuación:

- Procedimiento a seguir ante la detección de infección humana por el virus de la gripe A/H5 en la Fase 3 de alerta
- Protocolo de actuación para trabajadores y personas expuestas a aves o animales infectados por virus de gripe aviar altamente patógenos, incluyendo el H5N1
- Protocolo de contactos en fases de alerta pandémica 4 y 5
- Vigilancia de la gripe en el transcurso de una pandemia. Fases 4, 5 y 6 de la OMS.

En los aspectos de vigilancia contemplados en los protocolos, se ha trabajado previamente con el ECDC y con la Región Europea de la OMS.

#### B.6.2 Subcomité de Vacunas y Antivirales

Ante una situación de pandemia y en las fases previas de alerta pandémica, son importantes las decisiones relacionadas con las medidas de control farmacológicas (antivirales y vacunas) que ayudarían a reducir el impacto de la pandemia. Estas medidas se administraran a la población para reducir la transmisión o enlentecer la difusión de la infección, disminuir la gravedad de la enfermedad y minimizar la alteración social que la pandemia puede provocar.

La función de éste Subcomité es la de asesorar, en todos los aspectos técnicos relacionados con las vacunas y antivirales, a los Comités y Organismos responsables de la toma de decisiones respecto a estas medidas de control. Por ello, dicho Subcomité se ha centrado en las cuestiones relativas a las características, disponibilidad,

suministro y condiciones de administración tanto de los fármacos antivirales como de las futuras vacunas frente a la pandemia.

Como se recoge en el apartado de acciones estratégicas, durante el último año, este Subcomité, siguiendo fundamentalmente las recomendaciones elaboradas por la OMS y el ECDC, ha elaborado protocolos que definen los criterios, situaciones y recomendaciones para el uso de los fármacos antivirales y aportan criterios técnicos a los Organismos correspondientes sobre el suministro de los mismos y ha discutido y elaborado recomendaciones en relación a las futuras vacunas frente a la pandemia. Los protocolos consensuados por este Comité han sido:

Protocolo de definición de grupos prioritarios para el uso de antivirales

Indicaciones de utilización de profilaxis con oseltamivir tras exposición al virus de la gripe A/H5N1 en Fase 3 de alerta pandémica

#### B.6.3 Subcomité de Respuesta a la Emergencia en los Servicios Sanitarios

Si apareciera un virus con características apropiadas para iniciar una nueva pandemia de gripe, su propagación internacional sería rápida. Una pandemia de gripe se propagaría mundialmente a través de las vías marítimas y aéreas, y si tuviera un comportamiento similar a las pandemias previas, podría dar la vuelta al mundo en un plazo de seis a ocho meses. Aunque si tenemos en cuenta el incremento de los viajes aéreos desde la última pandemia de 1968, estos plazos pueden acortarse, como demostró en el caso del síndrome respiratorio agudo grave (SRAS).

En estas condiciones, la infección podría extenderse rápidamente y la capacidad de respuesta podría verse muy afectada en el caso de que gran parte del mundo sufriera brotes prácticamente simultáneos. Hay que tener en cuenta que muchas de las inter-

venciones de salud pública que tuvieron éxito en el control del SRAS no serían tan 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.

La demanda de asistencia sanitaria aumentaría en un espacio breve de tiempo, por lo que es necesario intensificar la preparación para la respuesta de la salud pública y los servicios asistenciales. Hay que tener en cuenta que entre los afectados se encontrarán el personal sanitario y los trabajadores de otros servicios esenciales con la consiguiente carencia de recursos humanos en los momentos de máxima incidencia.

Para hacer frente a la situación antes descrita el Subcomité de Respuesta a la Emergencia en los servicios sanitarios preparó las líneas generales para la elaboración de los Planes de Respuesta Autonómicos, de forma que, en estos momentos todas las Comunidades y Ciudades Autónomas disponen de un plan de respuesta adaptado a la organización de sus servicios sanitarios y servicios esenciales y están trabajando para que el plan de respuesta autonómico se conozca por todas las personas implicadas en esta respuesta.

Los sistemas deben estar preparados para hacer frente a un incremento brusco de la demanda asistencial a consecuencia de una pandemia. Para ello, en las CCAA se ha trabajado para disponer de planes locales que determinen la organización para hacer frente al aumento de demanda y para tener preparados los recursos necesarios para atender a los pacientes en las condiciones definidas previamente para cada fase de alerta pandémica y pandemia. En las CCAA se están estableciendo también, en base a su estructura organizativa, los canales de distribución de medicamentos y equipos de protección personal a todos los niveles. Esta estrategia se está desarrollando con todos los sectores implicados

Los planes autonómicos están accesibles desde la página web del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Este Subcomité también ha trabajado en las siguientes guías y protocolos relacionados con la respuesta en los servicios sanitarios que se detallan en el apartado de acciones estratégicas:

- Medidas de control de la infección
- Protocolo de actuación para trabajadores y personas expuestas a aves o animales infectados por virus de gripe aviar altamente patógenos, incluyendo el H5N1
- Guía del manejo clínico de pacientes con gripe aviar
- Base legal para la puesta en marcha de las medidas especiales en materia de salud pública en el contexto de la gripe con potencial pandémico
- Guía para la clasificación de pacientes que demandan asistencia (“Triage”).

#### B.6.4 Subcomité de Comunicaciones

Este subcomité ha elaborado un plan de comunicación frente la gripe aviar, cuya primera versión fue redactada en junio de 2005 y que se actualiza permanentemente en función de la evolución de la situación y de las acciones desarrolladas en este campo.

En este plan se incluyen la preparación de estrategias de comunicación, la atención a los periodistas, la información a los ciudadanos, y la coordinación informativa con otras instituciones, tanto nacionales como internacionales, que se dedican al seguimiento de la gripe aviar.

Además de la vertiente de comunicación externa, este plan se centra también en mantener activada la comunicación a nivel interno, tanto dentro del Ministerio como en el seno del propio Gobierno, así como con

las Comunidades Autónomas. Por ello, uno de los pilares fundamentales del plan de comunicación es el establecimiento de canales de coordinación informativa entre todas las administraciones que pueden verse afectadas, tanto a nivel nacional como internacional. Por esta razón, la estrategia general de comunicación no recae de forma aislada sobre unos u otros departamentos, sino que se debe establecer con carácter global y coordinado.

Los objetivos básicos de esta coordinación son:

- Tener el máximo nivel de conocimiento de las actuaciones que se desarrollan por parte de cada una de las instituciones implicadas.
- Definir de forma coordinada los mensajes a transmitir a la población y, sobre todo, evitar contradicciones en esos mensajes entre diferentes administraciones, que tan perjudiciales pueden ser en momentos de crisis.
- Tener operativos cauces de comunicación permanente entre las diferentes administraciones implicadas.
- Establecer protocolos de actuación y evaluar permanentemente las estrategias de comunicación a la opinión pública.

En el plano internacional, representantes del Subcomité de Comunicaciones han participado en las reuniones de coordinación convocadas periódicamente por la Comisión Europea, el ECDC y la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA).

#### **B.7. Papel del Centro Europeo de Control de Enfermedades**

El Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades se creó por el Reglamento (CE) nº 851/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, y su finalidad es prestar asesoramiento y peritaje, y

ayudar a la Comisión a coordinar la Red de Vigilancia Epidemiológica y de Control de las Enfermedades Transmisibles en la Comunidad y su Sistema de Alerta Precoz y Respuesta Rápida. Comenzó a funcionar en Estocolmo en mayo de 2005.

Según consta en el Plan Europeo de Preparación ante una pandemia, el ECDC asume todas las tareas relacionadas con la vigilancia epidemiológica dentro del plan, participa en la organización y dirección de la asistencia en caso de brote de gripe y ofrece asesoramiento sobre opciones y directrices para dar una respuesta adecuada en cada fase y cada nivel del plan.

Para ello, desde su puesta en marcha, el ECDC está realizando una labor activa en la coordinación y homogeneización de las actividades en relación a la preparación ante una pandemia de gripe. Ha desarrollado numerosos protocolos y guías sobre diferentes temas relacionados con la salud humana, con el fin de asegurar que la vigilancia y las medidas de protección sean lo más homogéneas posible en toda Europa. Está trabajando en un sistema de vigilancia para los casos humanos de A/H5N1 compatible con el desarrollado por la OMS, y realiza una monitorización continua del riesgo

El ECDC ha trabajado en estrecha colaboración con los Estados Miembros, con la oficina regional para Europa de la OMS y con la Dirección General de Salud Pública y Consumo de la Comisión Europea (DG SANCO). En estos momentos está finalizando una evaluación de la implantación de los Planes de Respuesta en los países de la UE, para lo cual ha realizado ya o va a realizar en los próximos meses visitas a todos los países de la UE para evaluar los planes de preparación y ayudar a los países a detectar sus puntos débiles y aquellas áreas que necesitan ser reforzadas, así como para recoger las fortalezas que puedan tener los distintos planes con el objetivo de que sean conocidas por el resto de los países.

Este Centro trabaja en estrecha colaboración con la Región europea de OMS, participando en misiones de apoyo y asistencia en algunos de los brotes de gripe aviar que se han producido.

### B.8. Fases de la pandemia y niveles de alerta en la UE

En noviembre de 2005, la Comisión Europea publicó el Documento sobre la planificación de la preparación y la respuesta en la Comunidad Europea ante una pandemia de gripe.

En este plan europeo, la elección de las fases y los niveles se ajusta a las recomen-

daciones de la OMS y a su definición de las fases pandémicas. No obstante, una vez consultados los Estados miembros, la OMS y el ECDC, se optó por definir en la Unión Europea cuatro niveles de alerta dentro de la fase 6 de la OMS (período pandémico), atendiendo a las circunstancias específicas de la UE, que se caracteriza por la ausencia de fronteras interiores y la libre circulación de personas y mercancías.

En base a esta propuesta de la UE, se redefinen los niveles dentro de la Fase 6 en el Plan Nacional.

	<b>Objetivos Fundamentales en Salud Pública</b>
<b>Período Interpandémico</b>	
<b>Fase 1</b> No se han detectado nuevos subtipos <sup>1</sup> del virus de la gripe en personas. En animales puede detectarse algún subtipo del virus de la gripe que ha causado infección previamente en personas. Sin embargo, el riesgo <sup>2</sup> de infección o enfermedad para las personas se considera bajo.	Reforzar la preparación ante la pandemia de gripe a nivel mundial, regional, nacional y subnacional.
<b>Fase 2</b> No se han detectado nuevos subtipos del virus de la gripe en personas. Sin embargo, un subtipo de virus de la gripe en circulación en animales representa un riesgo <sup>2</sup> considerable de enfermedad para las personas.	Reducir al mínimo el riesgo de transmisión a personas; detectar y notificar dicha transmisión rápidamente si ocurre.
<b>Periodo de Alerta Pandémica</b>	
<b>Fase 3</b> Infección(es) humana(s) con un subtipo nuevo del virus de la gripe, pero sin transmisión persona a persona, o a lo sumo casos raros de transmisión a un contacto próximo.	Asegurar la rápida caracterización del nuevo subtipo del virus y la detección y notificación temprana de casos adicionales.
<b>Fase 4</b> Pequeñas agrupaciones de casos con limitada transmisión de persona a persona. La transmisión está muy localizada, lo que sugiere que el virus no está bien adaptado a los humanos <sup>3</sup> .	Contener la transmisión del nuevo virus dentro de focos localizados o retrasar la difusión con el fin de ganar tiempo para aplicar las medidas de respuesta.
<b>Fase 5</b> Agrupaciones mayores de casos, aunque la transmisión persona a persona sigue siendo localizada, lo que sugiere que el virus está aumentando su adaptación a los humanos pero todavía no ha llegado a ser totalmente transmisible (considerable riesgo de pandemia) <sup>3</sup> .	Maximizar los esfuerzos para contener o retrasar la difusión, para impedir la pandemia y ganar tiempo para aplicar las medidas de respuesta ante la pandemia.

	<b>Objetivos Fundamentales en Salud Pública</b>
<b>Periodo Pandémico</b>	
<b>Fase 6</b> Fase pandémica. Transmisión elevada y sostenida entre la población general.	Reducir al mínimo el impacto de la pandemia.
<b>Nivel 1</b> Ningún caso humano confirmado de infección por el virus pandémico en ningún Estado Miembro.	
<b>Nivel 2</b> Uno o varios casos humanos confirmados de infección por el virus pandémico en algún Estado Miembro.	
<b>Nivel 2.a</b> Uno o varios casos humanos confirmados fuera de España.	
<b>Nivel 2.b</b> Uno o varios casos humanos confirmados en España.	
<b>Nivel 3</b> Brote confirmado (transmisión) de infección por el virus pandémico en algún Estado Miembro.	
<b>Nivel 3.a</b> Brote confirmado fuera de España.	
<b>Nivel 3.b</b> Brote confirmado en España.	
<b>Nivel 4</b> Transmisión extensa en los Estados Miembros de la UE.	
<b>Periodo Post-Pandémico</b>	
Vuelta al periodo interpandémico	Vuelta al periodo interpandémico

<sup>1</sup> Se define como nuevo subtipo: a un subtipo que no ha circulando en humanos durante varias décadas, de forma que la mayoría de la población carece de protección frente al mismo.

<sup>2</sup> La diferencia entre fase 1 y fase 2 está relacionada con el riesgo de infección o enfermedad causado por la cepa que está circulando entre animales. La diferencia entre ambas se debe a varios factores y a la importancia relativa de cada uno en base al conocimiento científico actual. Entre los factores se pueden incluir: la patogenicidad en animales y personas, la existencia de casos entre animales domésticos y ganado o solamente en animales salvajes; si está geográficamente localizado o extendido y si el virus es enzoótico o epizoótico. También hay que tener en cuenta la información sobre el genoma del virus y otras informaciones científicas.

<sup>3</sup> La distinción entre las fases 3, 4 y 5 está relacionada con la evaluación del riesgo. Habrá que tener en cuenta varias factores y la importancia relativa de cada uno en base al conocimiento científico actual. Entre los factores a considerar se encuentran: la tasa de transmisión, la localización geográfica y la difusión, la gravedad de la enfermedad, la presencia de genes procedentes de cepas humanas. También hay que tener en cuenta la información sobre el genoma del virus y otras informaciones científicas.

## C. PLAN DE ACCIÓN. ACCIONES ESTRATÉGICAS DESARROLLADAS

Las actividades desarrolladas durante este periodo, han girado alrededor de cuatro acciones estratégicas, que la OMS describe en su último Plan Estratégico<sup>53</sup> y que a su vez persiguen cuatro grandes objetivos:

ACCIÓN ESTRATÉGICA	OBJETIVO
1. Reducir la exposición humana al virus H5N1	Reducir las oportunidades de infección en humanos, con la consiguiente reducción de la posibilidad de iniciarse una pandemia.
2. Reforzar los sistemas de alerta precoz	Asegurar que el país es capaz de detectar los casos rápidamente para que puedan ser tratados, y notificarlos a los organismos internacionales, para que se realice una adecuada evaluación del riesgo. Se debe asegurar igualmente que las muestras son compartidas con los laboratorios de OMS.
3. Intensificar las operaciones de contención rápida	Asegurar la rápida investigación de casos y agrupaciones de casos y el manejo y toma de medidas de forma rápida para prevenir la transmisión del virus. Prevenir que aumente la capacidad de transmisión de persona a persona del virus H5N1.
4. Desarrollar las capacidades para manejar una pandemia	Asegurar que a nivel nacional y autonómico están elaborados y probados los planes de preparación y respuesta frente a la pandemia.

### 1. REDUCIR LA EXPOSICIÓN HUMANA AL VIRUS H5N1

#### 1.1. Objetivo.

Reducir las oportunidades para que se produzcan infecciones humanas, y si estas se producen, reducir las oportunidades para que el virus pueda evolucionar a una forma con capacidad de transmisión de persona a persona

#### 1.2. Actividades desarrolladas

- Seguimiento de la evaluación del riesgo en el mundo y en Europa. Comunicación a los profesionales.
- Comunicación del riesgo a la población y de las medidas a adoptar para evitar este riesgo.
- Coordinación con el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (MAPA) para la elaboración de medidas para prevenir y proteger a las personas en contacto con aves.
- Elaboración de un protocolo con las medidas para reducir la exposición a la infección en hospitales y centros sanitarios

#### 1.3. Descripción de los resultados de las actividades desarrolladas

##### a. Seguimiento de la evaluación del riesgo en el mundo y en Europa. Comunicación a los profesionales.

La Dirección General de Salud Pública (DGSP) del MSC diariamente emite un informe que se distribuye ampliamente a los diferentes grupos de profesionales implicados en el seguimiento de la gripe aviar y en la preparación ante una pandemia. Este informe recoge la situación y las últimas informaciones sobre la evolución de la gripe aviar. Además, semanalmente se emite otro informe que se envía también a los miembros de la Comisión de Salud y del Comité Científico.

Con el fin de facilitar la comunicación y como apoyo a la coordinación de los diferentes grupos implicados en el desarrollo del Plan Nacional, en octubre de 2005, el Ministerio de Sanidad y Consumo creó una Herramienta de Trabajo en Grupo. Se estableció un Grupo de Trabajo bajo el entorno "WEB Crossing" para compartir información sobre la gripe aviar y los planes de preparación. "WEB Crossing" es una plataforma de colaboración totalmente basada en Internet que

pone a disposición del usuario espacios de trabajo comunes con otros usuarios, en los que se pueden compartir documentos y trabajar en un proyecto común.

En el momento actual, forman parte de este Grupo de Trabajo 149 miembros que tienen acceso a la información que se actualiza diariamente. En esta herramienta se han incorporado los protocolos y documentos relacionados con el Plan Nacional, así como los Planes de Preparación y Respuesta de todas las CCAA y los Planes de otros países o los artículos más relevantes publicados en revistas científicas. Además diariamente se incluye el informe de situación sobre la evolución de la gripe aviar.

Por otro lado, profesionales de la DGSP del MSC han participado en numerosas reuniones internacionales convocadas para hacer un seguimiento de la situación de la gripe aviar, una valoración del riesgo en cada momento y para impulsar la elaboración de planes nacionales de preparación. Destacar en este sentido las tres reuniones conjuntas de coordinación organizadas por la Región Europea de la OMS, el ECDC y la UE para preparación ante una pandemia de gripe. En estas reuniones participan los responsables de la planificación ante una pandemia de gripe, tanto de los niveles nacionales como de los organismos internacionales implicados en esta preparación en Europa.

#### **b. Comunicación del riesgo a la población y de las medidas a adoptar para evitar este riesgo.**

El Gobierno español ha puesto en marcha una página web específica sobre gripe aviar ([www.gripeaviar.es](http://www.gripeaviar.es)), coordinada desde el Ministerio de la Presidencia y con la información suministrada por los Ministerios de Sanidad y Consumo y de Agricultura, Pesca y Alimentación. En esta página, disponible en todos los idiomas oficiales del Estado, se da respuesta a las preguntas más frecuentes sobre esta enfermedad y se insertan todas las notas de prensa y comunicados oficiales del Gobierno sobre este tema. Las páginas web de todos los ministerios del Gobierno

español, así como las de sus organismos dependientes, incluyen en sus portadas un enlace a esta página.

A su vez, [www.gripeaviar.es](http://www.gripeaviar.es) se complementa con las web que han habilitado los ministerios de Sanidad y de Agricultura con información más detallada para cada uno de sus ámbitos de actuación. La página web del Ministerio de Sanidad y Consumo [www.msc.es](http://www.msc.es) describe de forma más específica qué es y cómo se transmite a las personas la gripe aviar, y qué medidas deben adoptarse para evitar esta transmisión.

En el apartado de comunicación directa con los ciudadanos se elaboró también un anuncio de publicidad que se insertó en los periódicos de mayor difusión el domingo 23 de octubre de 2005, coincidiendo con la llegada de los primeros casos de gripe en aves a territorio europeo y el gran interés informativo en los medios de comunicación. En ese anuncio se ofrecían los mensajes clave sobre la gripe aviar y recomendaciones a los ciudadanos. También se ha atendido a la opinión pública desde el teléfono y el mail de atención al ciudadano del Ministerio de Sanidad y Consumo (901 400 100 y [oiac@msc.es](mailto:oiac@msc.es)).

Desde el MAPA, se han desarrollado estrategias de comunicación, en colaboración con Sanidad, sobre las implicaciones de la gripe aviar en el campo de la seguridad alimentaria, se han elaborado y difundido folletos específicos dirigidos a las personas que trabajan en granjas de aves y se han desarrollado acciones de comunicación con sectores de riesgo, como cazadores, a través de sus federaciones y de la prensa especializada.

Se han elaborado también de carteles y tarjetas informativas con consejos sanitarios básicos para las personas que se trasladan a países en los que la gripe aviar es endémica en aves. Estos materiales se han repartido en puertos y aeropuertos y a través de los centros de vacunación internacional, y se encuentran también disponibles en la página web del Ministerio.

Dentro del Plan de Comunicaciones del MSC, uno de los objetivos prioritarios en los que se ha trabajado es en la homogeneización de mensajes con todas las CCAA. Así, como parte de este Plan, se ha constituido un Grupo de coordinación informativa con los gabinetes de prensa de las Consejerías de Sanidad de las Comunidades Autónomas. Los responsables de comunicación del Ministerio de Sanidad y Consumo acordaron en una reunión celebrada en marzo de 2006 con los responsables de comunicación de las Consejerías de Sanidad de las Comunidades y Ciudades Autónomas los criterios informativos sobre este tema y los aspectos relativos a la política de comunicación y a la necesidad de coordinar mensajes y estrategias. Desde marzo está funcionando un canal de comunicación telemático a través del cual, desde el Gabinete de Prensa del Ministerio, se remite diariamente a las Consejerías el informe de situación que se elabora en el Ministerio sobre gripe aviar, y les envía documentación de interés e información sobre las reuniones de carácter internacional a las que asiste.

De forma continua desde que surgió la alerta a finales de 2003, el Ministerio de Sanidad y Consumo, se ha encargado de la elaboración y difusión de notas de prensa y comunicados, y también de la organización de ruedas de prensa y actos informativos en relación con la gripe aviar. También se han gestionado entrevistas en los medios de comunicación y se han organizado visitas de los periodistas a diferentes servicios relacionados con el control y seguimiento de la gripe aviar, para poder disponer de imágenes y de declaraciones de los responsables de diferentes unidades, encargadas de la vigilancia en los puestos fronterizos.

En el plano internacional, representantes del Subcomité de Comunicaciones han participado en las reuniones de coordinación convocadas periódicamente por la Comisión Europea, el ECDC y la EFSA. En todos estos foros se ha trabajado en la evaluación de la situación desde el punto de vista informativo y también en la coordinación de mensajes a

la población y en la búsqueda de consenso en torno a las estrategias de comunicación a adoptar en cada caso.

### **c. Coordinación con el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación para la elaboración de medidas para prevenir y proteger a las personas en contacto con aves.**

El Subcomité de Vigilancia, en el que participan representantes del MAPA elaboró un protocolo, que fue revisado en junio de 2006, sobre las actuaciones a seguir ante trabajadores o personas expuestas a aves infectadas por virus de la gripe altamente patógenos (Anexo III del Plan Nacional). En este protocolo se detallan los factores que determinan el riesgo de exposición y los puntos claves para la protección de estas personas. Entre las medidas de protección se detallan las recomendaciones de utilización de los equipos de protección individual (EPI) en las personas directamente implicadas en el control de brotes de gripe altamente patógena en aves. También se incluyen las actuaciones de profilaxis y tratamiento indicadas según la situación, y la vigilancia que debe establecerse ante personas potencialmente expuestas a estos virus.

Con la llegada de aves acuáticas migratorias infectadas con el virus H5N1 a Europa, la DGSP del MSC elaboró un protocolo para asegurar la protección de los trabajadores del SEPRONA

### **d. Elaboración de un protocolo con las medidas para reducir la exposición a la infección en hospitales y centros sanitarios**

El Subcomité de Respuesta a la Emergencia en los servicios sanitarios, junto con representantes de Sociedades Científicas implicadas en el tema, ha elaborado y consensuado un protocolo de control de la infección, dirigido a los profesionales sanitarios que contempla las medidas de protección individual y de barrera para controlar la difusión de la infección en un medio sanitario. Las recomendaciones que se reflejan en este protocolo

tienen la finalidad de reducir la transmisión a los trabajadores de salud y a otros pacientes en una situación de alerta pandémica (fases 3, 4 y 5). Entre las medidas de protección este protocolo contempla las recomendaciones de uso de los protectores respiratorios y los equipos de protección personal.

Una vez que la pandemia se haya iniciado (fase 6) y la infección esté diseminada de forma extensa en la población, aunque evitar

la transmisión seguirá siendo una prioridad, algunas de estas medidas de control probablemente dejarán de ser factibles a consecuencia del elevado número de casos. La decisión de qué medidas se recomendará mantener en esta situación, estará en función de la valoración del riesgo que en ese momento se haga teniendo en cuenta las características epidemiológicas del virus pandémico que se conozcan (mecanismos de transmisión, periodo de incubación, letalidad, etc.).

## **2. REFORZAR EL SISTEMA DE ALERTA**

### **2.1. Objetivo.**

Asegurar que el país es capaz de detectar los casos rápidamente y de tratarlos adecuadamente, así como notificarlos a los organismos internacionales, así como compartir muestras con los laboratorios de OMS

### **2.2. Actividades desarrolladas**

#### **a. Reforzar el sistema de alerta rápida**

a.1. Cumplimiento del Reglamento Sanitario Internacional (RSI) (2005)

a.2. Desarrollo de un protocolo de vigilancia para la Fase 3 de alerta pandémica

a.3. Vigilancia de casos importados:

a.3.1. Información a viajeros con destino o procedentes de áreas de riesgo.

a.3.2. Protocolos de actuación ante casos sospechosos en aviones o barcos

a.4. Ampliación de la Red de Laboratorios de diagnóstico de gripe y transferencia de tecnología.

#### **b. Reforzar la coordinación entre la vigilancia de la gripe animal y humana**

### **2.3. Descripción de los resultados de las actividades desarrolladas**

#### **a. Reforzar el sistema de alerta rápida**

a.1. Cumplimiento del Reglamento Sanitario Internacional (RSI) aprobado en el año 2005.

La aplicación del nuevo Reglamento Sanitario Internacional va a suponer un esfuerzo por parte de todos los países y debe implicar el reforzamiento de la capacidad de vigilancia y respuesta. Esto, además de mejorar la respuesta ante una posible pandemia, fortalecerá también la capacidad para defendernos frente a otras enfermedades y situaciones de emergencia.

En la 59ª Asamblea Mundial de la Salud celebrada en mayo de 2006, se adoptó la resolución de cumplimiento inmediato, con carácter voluntario, de las disposiciones del Reglamento Sanitario Internacional (2005) consideradas relevantes en relación al riesgo de la gripe aviar y su potencial pandémico.

En su punto 4, esta Resolución insta a los Estados a que designen o establezcan de inmediato un Centro Nacional de Enlace para el RSI según se dispone en el artículo 4 del Reglamento, y encarguen a dicho Centro que proporcione apoyo para la evaluación de riesgos en colaboración con la OMS. Según este artículo, las funciones de los Centros Nacionales de Enlace incluyen enviar a los Puntos de contacto de la OMS para el RSI,

en nombre del Estado parte de que se trate, comunicaciones urgentes relativas a la aplicación del Reglamento y difundir información a las Unidades pertinentes de la administración del Estado Parte de que se trate. En la citada resolución WHA59.2, se pide también a los Estados Parte que apliquen, en lo que se refiere a los casos humanos de gripe aviaria, los mecanismos y procedimientos previstos en el Reglamento para las enfermedades que pueden constituir una emergencia de salud pública de importancia internacional.

Con el objetivo de aplicar lo aprobado en la Asamblea Mundial de la Salud de acuerdo a las nuevas disposiciones del RSI (2005), se ha elaborado una Orden Ministerial por la que se designa el Centro Nacional de Enlace con la OMS y se completan las disposiciones de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, para la aplicación del Reglamento Sanitario Internacional en relación con la declaración obligatoria y urgente de casos humanos de Gripe Aviaria.

Según esta Orden, la DGSP del Ministerio de Sanidad y Consumo es la autoridad responsable de actuar como Centro de Enlace con la OMS, y con el Sistema de Alerta Precoz y Respuesta de la Comisión Europea creado por la Decisión 2000/57/CE de la Comisión, de 22 de diciembre de 1999.

Por otra parte, se establece que los responsables de Salud Pública de las Comunidades y Ciudades Autónomas, comunicarán, con carácter urgente, a la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo, la información recogida ante la existencia de un caso posible, probable o confirmado de gripe aviaria en personas.

#### a.2 Desarrollo de un protocolo de vigilancia para la Fase 3 de alerta pandémica.

En el Periodo de Alerta Pandémica, el objetivo principal de Salud Pública es asegurar la rápida caracterización del nuevo subtipo del virus y la detección y notificación temprana de casos. Es fundamental la intensificación de la vigilancia para detectar la posible aparición de casos infectados con el virus A/H5 y

la rápida notificación de estos casos para poder implementar las adecuadas medidas de control.

Para ello, se ha elaborado un protocolo que recoge los principales aspectos de vigilancia y que fue revisado y actualizado en junio de 2006 (Anexo I del Plan Nacional). El objetivo de este protocolo es garantizar la detección, diagnóstico y notificación oportuna de casos de infección humana por virus de la gripe A/H5 que aparezcan en España durante la Fase 3 del Periodo de Alerta Pandémica.

Para homogeneizar las definiciones de caso, esta nueva propuesta ha tenido en cuenta el desarrollo de la nueva definición de caso y los cuestionarios de notificación propuestos por el ECDC y aprobados por la Unión Europea.

En este documento se especifican los flujos de notificación ante la aparición de una sospecha o un caso de gripe aviar, tanto en lo referente a la comunicación entre el nivel autonómico y el nacional como posteriormente la comunicación a los organismos internacionales (ECDC y OMS). Este flujo a nivel nacional será modificado en cuanto se publique la citada Orden Ministerial

También se detallan las condiciones de la toma y envío de muestras y las normas para el transporte de dichas muestras a los laboratorios.

Se ha incluido en la revisión de este protocolo la definición de contactos, entre las que se incluyen los convivientes íntimos de los casos, los trabajadores expuestos a aves infectadas, los profesionales sanitarios y los viajeros que procedan de países afectados y hayan estado en contacto con aves infectadas. Asimismo se recogen las recomendaciones a seguir ante estos contactos.

Según avance la situación epidemiológica y las características de la infección del virus A/H5, este protocolo y sus definiciones serán objeto de revisión y adecuación a las nuevas circunstancias.

Por otro lado, para que este protocolo sea eficaz, es imprescindible que las actuaciones de vigilancia para la fase 3 se conozcan por el personal de salud pública y del sistema asistencial del país.

### a.3. Vigilancia de casos importados

El viajar a un país con brotes en aves de corral o casos humanos esporádicos no supone para el viajero un riesgo de infección por este virus si la persona tiene en cuenta unas ciertas medidas centradas en evitar la exposición a aves, como no visitar mercados, granjas, u otros ambientes donde la exposición a aves enfermas pueda producirse.<sup>25</sup>

#### a.3.1 Información a viajeros con destino o procedentes de áreas de riesgo.

Se han elaborado carteles y tarjetas informativas dirigidas a los viajeros con el objetivo de minimizar el riesgo de exposición en las áreas afectadas, así como de difundir las indicaciones de actuación ante la presencia de síntomas sospechosos (Anexo V del Plan Nacional).

#### a.3.2 Protocolos de actuación ante casos sospechosos en aviones o barcos

Se ha desarrollado un protocolo (Anexo VII del Plan Nacional) en donde se describe el control sanitario del pasaje y de la tripulación ante la detección de casos sospechosos a bordo. La DGSP ha trabajado con Aeropuertos Españoles y Navegación Aérea. (AENA) en las medidas establecidas en estos protocolos.

### a.4 Ampliación de la Red de Laboratorios de diagnóstico de gripe y transferencia de tecnología.

Uno de los aspectos esenciales dentro de la preparación de los sistemas de vigilancia para hacer frente a una pandemia de gripe, es el desarrollo de sistemas que dispongan de laboratorios especializados con tecnología avanzada, a fin de detectar inmediatamente la aparición de un nuevo virus y de caracterizarlo en el menor tiempo posible.

En las fases de alerta pandémica, es preciso afrontar el diagnóstico y caracterización de los virus gripales con la mayor rapidez y eficacia posibles, sin perder por ello la sensibilidad y especificidad en los resultados. Para ello los laboratorios deben prepararse introduciendo nuevos objetivos y optimizando constantemente la tecnología en uso, ya que la realización de cambios metodológicos es un proceso que necesita tiempo.

La Red de Laboratorios Españoles de Gripe (ReLEG), está formada actualmente por los laboratorios de referencia autonómicos de 15 Comunidades Autónomas (Castilla la Mancha y Murcia todavía no disponen de un laboratorio propio). El Centro Nacional de Microbiología actúa como Laboratorio de Referencia a nivel nacional y coordinador de la ReLEG. La Red de Laboratorios Españoles de Gripe está representada en la Community Network Reference Laboratory (CNRL), de la UE.

Tres de estos laboratorios son a la vez Centros Nacionales de Gripe de la OMS, con los que España contribuye al programa de la OMS "Global Influenza Program" y se encuentran situados en las siguientes instituciones: Centro Nacional de Microbiología (CNM), ISCIII, Madrid; Hospital Clinic de Barcelona y Facultad de Medicina de Valladolid.

Desde el CNM, se ha venido realizando un análisis de la situación de los laboratorios de ReLEG. El desarrollo de la ReLEG ha sido muy rápido en los últimos años, por lo que algunos de los laboratorios de más reciente incorporación están teniendo que asumir en poco tiempo una metodología nueva, debiendo ajustar sus laboratorios a los nuevos cometidos. Por ello, para valorar el estado actual de la dotación y capacidades de los laboratorios que forman la Red, en el último año y medio se han realizado 3 encuestas sobre la situación de los aspectos más importantes, equipamiento, espacio, personal, bioseguridad y capacidad técnica. También se han identificado los puntos prioritarios a resolver en un futuro inmediato. Se han utilizado cuestionarios elaborados por el CNM, en los que se recogen: i. Nivel o capacidad técnica

de los laboratorios y mejoras imprescindibles que deben incorporarse a corto plazo; ii Dotación y equipamiento de los mismos y otras necesidades consideradas esenciales. Los resultados de las encuestas se han analizado y discutido siempre en reuniones del conjunto de los laboratorios, con objeto de aunar los criterios científicos que deben regir la vigilancia microbiológica, priorizar las necesidades identificadas y los niveles de capacidad exigibles en cada momento del desarrollo de la ReLEG y de las fases pandémicas.

Tras la encuesta realizada en Junio de 2005, se vio que sólo el CNM podía efectuar el subtipado de las Hemaglutinina y Neuraminidasa de los virus pandémicos más probables, y se decidió que lo prioritario era aumentar la capacidad de los laboratorios de la red para la identificación de H5 y la rapidez en la actuación, mediante diagramas de trabajo que impulsaran la eficacia en la detección de virus AH5.

Con este objetivo de reforzar en nuestro país la capacidad diagnóstica frente al virus H5N1, el CNM, financiado por la DGSP del MSC, realizó a finales de junio de 2005 un curso de capacitación para traspasar a los laboratorios de la Red Española para la Vigilancia de Gripe, la tecnología para identificar A(H5N1) mediante RT-PCR anidada, desarrollada en el laboratorio del gripe del CNM.

En este momento, de los laboratorios de la ReLEG, once laboratorios tienen ya la capacidad de determinar AH5 por PCR en tiempo Real, y al menos tres (el laboratorio de gripe del Centro Nacional de Microbiología, el de Barcelona y el del País Vasco) tienen una PCR propia, lo que significa que tienen gran experiencia en esta técnica.

La distribución geográfica de laboratorios permitirá que cuando se presenten los primeros casos sospechosos, en la mayoría de las CCAA se pueda de inmediato comenzar a hacer una PCR en tiempo real, a la vez que se envían muestras al laboratorio de referencia nacional del CNM, para confirmación diagnóstica. De esta forma, se asegura que en menos de 48 horas se pueda disponer de un

diagnóstico confirmado. En caso de que fuera positivo o con dudas razonables, las muestras se enviarían a los laboratorios de la OMS.

### **b. Reforzar la coordinación entre la vigilancia de la gripe animal y humana**

En la fase 3 de alerta pandémica en la que nos encontramos, uno de los puntos clave de la vigilancia es la coordinación entre la vigilancia de la gripe animal y humana, ya que, fundamentalmente, el riesgo de infección para las personas está asociado a la exposición a aves enfermas o muertas. La detección temprana de los brotes en aves va a permitir intensificar la vigilancia de los casos humanos, y la investigación conjunta va a facilitar determinar las fuentes de exposición y profundizar en el conocimiento de la relación entre los brotes de gripe en aves y la afectación en humanos.

En este sentido, en el último año, se ha trabajado de forma estrecha con la Subdirección General de Sanidad Animal MAPA, y tal como consta en sus protocolos, se ha acordado que la detección de casos de gripe aviar altamente patógena se comunicará de forma urgente a la DGSP del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Asimismo, desde el MSC se ha participado en varias reuniones coordinadas por el MAPA y de la misma forma, representantes de este Ministerio participan en el Subcomité de Vigilancia.

La coordinación de la vigilancia humana y animal permite intensificar la vigilancia de posibles casos humanos en zonas en las que se produzca actividad de la enfermedad en los animales, además de velar por que las medidas de control de la enfermedad en los animales sean compatibles con la reducción del riesgo de exposición humana.

### **3. INTENSIFICAR LAS ACTIVIDADES DE CONTENCIÓN RÁPIDA**

#### **3.1. Objetivo.**

Asegurar la rápida investigación de casos y agrupaciones de casos y el manejo y toma de medidas de forma rápida para prevenir la transmisión del virus.

#### **3.2. Actividades desarrolladas**

- a) Elaboración de una guía de manejo clínico de pacientes con gripe aviar.
- b) Elaboración de un protocolo de manejo de contactos para las Fases 4 y 5 de alerta pandémica
- c) Establecimiento de la base legal para la puesta en marcha de las medidas especiales en materia de salud pública en el contexto de la gripe con potencial pandémico.
- d) Elaboración de recomendaciones de utilización de los fármacos antivirales
  - d.1. Procedimiento para la preparación de solución de fosfato de oseltamivir
  - d.2. Descripción de los antivirales y definición de grupos prioritarios para su uso
  - d.3. Indicaciones de utilización de profilaxis con oseltamivir tras la exposición al virus de la gripe A/H5N1 en Fase 3 de alerta pandémica.
  - d.4. Modelo de fichas de petición y envío de antivirales
- e) Desarrollo de protocolos de comunicación que ayuden a llevar a cabo las actividades de contención y a aumentar la confianza y minimizar el estrés en la población ante la aparición de casos de gripe aviar en España.

#### **3.3. Descripción de los resultados de las actividades desarrolladas**

##### **a. Elaboración de una Guía de manejo clínico de pacientes con gripe aviar.**

Se ha elaborado una Guía de manejo clínico con el objetivo de describir las actuaciones que se deben llevar a cabo en el medio hospitalario en pacientes con gripe aviar (Anexo VIII del Plan Nacional).

Esta Guía ha sido elaborada por representantes de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y posteriormente revisado por el Comité Científico y el Subcomité de Respuesta a la Emergencia en los servicios sanitarios.

Esta guía describe las actuaciones clínicas que se deben llevar a cabo en el medio hospitalario en pacientes con gripe aviar, detallando los aspectos de diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. Estas recomendaciones son aplicables a los casos que cumplan la definición de caso posible, probable o confirmado de infección humana por el virus de la gripe A/H5, según el Anexo I del Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Gripe.

Las actuaciones que se proponen pueden variar en función de las evidencias epidemiológicas y clínicas que vayan apareciendo. Las recomendaciones de tratamiento con antivirales deberán revisarse y adaptarse en función del conocimiento científico que se genere

##### **b. Elaboración de un protocolo de manejo de contactos para las Fases 4 y 5 de alerta pandémica**

En el periodo de alerta pandémica es prioritario contener la transmisión del nuevo virus en focos localizados, y retrasar la difusión con el fin de ganar tiempo para aplicar las medidas de respuesta. Para poder disminuir esta transmisión, en el momento en el que un vi-

rus aviar adquiriera la capacidad de transmitirse de persona a persona, van a ser fundamentales las medidas de actuación ante contactos.

El Subcomité de Vigilancia, ha elaborado un protocolo en el que se establece una definición de contactos para aplicar en las fases 4 y 5 de alerta pandémica y se detallan las actuaciones que deben seguirse en el manejo de estas personas (Anexo IX del Plan Nacional).

Al igual que el resto de protocolos de actuación desarrollados en el marco de la respuesta a una pandemia de gripe, esta guía se ha elaborado con los conocimientos actuales sobre el tema, y según avance la situación epidemiológica y las características de los posibles virus de la gripe con potencial pandémico, se deberá ir revisando y actualizando. Sin embargo, se ha considerado importante establecer ya un protocolo de partida con el fin de ir teniendo en consideración y poder prever el tipo de medidas que posiblemente haya que poner en marcha, como la cuarentena y la administración de antivirales en estas personas.

### **c. Establecimiento de la base legal para la puesta en marcha de las medidas especiales en materia de salud pública en el contexto de la gripe con potencial pandémico.**

Dentro de las medidas de salud pública que se deben aplicar con la finalidad de contener la transmisión de un virus de la gripe con potencial pandémico, se contemplan el aislamiento de los casos sospechosos de padecer una gripe aviar y la cuarentena de las personas en contacto con un caso sospechoso.

Se ha elaborado un documento en el que se analiza la legislación disponible para garantizar la aplicación de estas medidas en el contexto de aparición de casos de gripe con potencial pandémico (Anexo XI del Plan Nacional). Las autoridades sanitarias intentaran siempre que estas medidas sean aceptadas voluntariamente por las personas implicadas

una vez se les haya informado de en qué consisten, la duración prevista y la finalidad de las mismas y, solamente en el caso de que esto no sea posible, será preciso activar la Ley 3/86 sobre Medidas Especiales de Salud Pública.

La Ley de Medidas Especiales en Materia de Salud Pública, por su carácter de norma orgánica, está dotada de rango suficiente para su aplicación directa por las Autoridades Sanitarias con competencia en materia de Salud Pública, siempre que se den los supuestos de hecho que la norma contempla. Es decir, se debe satisfacer debidamente la garantía de certeza y previsibilidad necesaria para la restricción o privación de un derecho fundamental, tal y como viene exigida por la jurisprudencia del Tribunal Europeo de Derechos Humanos y por el propio Tribunal Constitucional. Las medidas sanitarias que puedan adoptarse deberán ser proporcionadas a los fines perseguidos, limitarse al tiempo estrictamente necesario para superar la situación de crisis, y se realizarán bajo el control de los órganos jurisdiccionales a quienes se encomienda la tutela de los derechos fundamentales.

Será el juez de lo contencioso-administrativo, mediante la autorización previa o la ratificación, quien controle la proporcionalidad de cualquier medida sanitaria que pretende ponerse en práctica, en cuanto tal medida lleve aparejada la privación o restricción de la libertad o de otro derecho fundamental y así actuar como garante de los derechos fundamentales del individuo.

En base a la legislación expuesta, se define el procedimiento de actuación para aplicar las medidas especiales de salud pública. Así mismo el documento incorpora un modelo de resolución para la aplicación de la cuarentena obligatoria y otro para la aplicación del aislamiento obligatorio.

#### **d. Elaboración de recomendaciones de utilización de los fármacos antivirales**

Con el fin de coordinar todos los aspectos relacionados con el uso de los depósitos de los fármacos antivirales, desde su preparación y distribución hasta los criterios de utilización, y teniendo en cuenta que en caso de presentación de la pandemia es posible que existan diferentes presiones sobre los depósitos existentes, el Subcomité de vacunas y antivirales ha elaborado diferentes protocolos y guías para la correcta utilización de dichos fármacos, que se detallan a continuación.

##### **d.1. Procedimiento para la preparación de solución de fosfato de oseltamivir**

La Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), en el marco del Subcomité de Vacunas y Antivirales del Plan Nacional, ha elaborado un protocolo sobre el procedimiento para la preparación de solución de fosfato de oseltamivir en el que se describe el equipo necesario para la preparación del producto, proceso de preparación, y etiquetado. Este documento ha sido distribuido a los responsables de la materia en las Comunidades Autónomas.

Se ha establecido un nuevo grupo de trabajo compuesto por la DGSP, la AEMPS junto con responsables de farmacia de las CCAA para valorar otras posibilidades de preparación del oseltamivir fosfato.

##### **d.2. Descripción de los antivirales y definición de grupos prioritarios para su uso.**

Se ha elaborado un protocolo (Anexo IV del Plan Nacional) en el que se describen los distintos tipos de fármacos antivirales que están disponibles así como sus características principales y su forma de actuación y se define cuál es el objetivo de la utilización de dichos fármacos.

En las fases de alerta pandémica (3, 4, y 5) el objetivo en la utilización de antivirales será el de evitar, en la medida de lo posible, la difusión de la infección por lo que se adminis-

trará tratamiento a todos los casos confirmados o altamente sospechosos de infección y se administrará profilaxis post-exposición a los contactos según se establece en los protocolos específicos.

Teniendo en cuenta que la disponibilidad de antivirales puede ser reducida en algún momento de la evolución de la pandemia, en este protocolo se establece también una relación de grupos que se considerarán prioritarios en la administración de dichos fármacos en la fase 6 de pandemia. Estos grupos se han establecido en base a la experiencia obtenida del comportamiento epidemiológico de anteriores pandemias y de las epidemias de gripe estacional, especialmente las que han presentado mayor gravedad. El comportamiento epidemiológico de la cepa del virus responsable de la pandemia no se conocerá hasta que ésta no tenga lugar, por lo que estos grupos deberán irse adaptando y modificando en función de las características clínicas y epidemiológicas de presentación de la enfermedad a lo largo de la pandemia.

##### **d.3. Indicaciones de utilización de profilaxis con oseltamivir tras la exposición al virus de la gripe A/H5N1 en fase 3 de alerta pandémica.**

Se ha desarrollado un protocolo (Anexo VI del Plan Nacional), que establece las recomendaciones para la utilización oseltamivir como profilaxis post-exposición frente a la infección por el virus de la gripe aviar A/H5N1 y que son aplicables en la actualidad frente al riesgo pandémico existente (fase 3 del periodo de alerta pandémica).

En protocolo describe diferentes situaciones posibles de exposición que se pueden dar en el momento actual frente a aves silvestres, aves domésticas, en convivientes o contactos sociales de un caso probable o confirmado de H5N1 y/o situaciones de exposición ocupacional.

Ante cada situación se describen los conocimientos actuales sobre la transmisión de la enfermedad en humanos, y en base a ello, se realiza la recomendación de utilización o no

de profilaxis. Finalmente, el protocolo aporta las dosis y pauta de administración del oseltamivir, cuando se uso como profilaxis, en función de la edad y peso corporal del sujeto.

Al igual que ocurre con otros protocolos, las recomendaciones que se realizan se basan en el conocimiento actual de probabilidad de transmisión del virus de la gripe aviar A/H5N1, por lo que deberá actualizarse a medida que se presenten nuevas evidencias sobre la transmisión de la infección.

#### d.4. Envío de antivirales y modelo de fichas de petición

La DGSP del MSC ha elaborado unos modelos de actuación y de recogida de información para la petición de antivirales y el envío de los mismos a través de la Oficina Central de Farmacia de la Defensa. Antes de la llegada de estos medicamentos a las CCAA, la DGSP distribuyó antivirales para que todas las CCAA pudieran hacer frente a una situación de emergencia.

Por otro lado la DGSP a través del Ministerio de Asuntos Exteriores ha enviado fármacos antivirales a las embajadas de los países en donde se han confirmado casos en humanos de infección por el virus H5N1, para garantizar el tratamiento de las españoles expatriados.

#### e. Desarrollo de protocolos de comunicación que ayuden a llevar a cabo las actividades de contención y a aumentar la confianza y minimizar la preocupación en la población ante la aparición de casos de gripe aviar en España.

Se ha contratado ya un número de teléfono único y específico para atender las llamadas de los ciudadanos sobre la gripe aviar. Se pondrá en funcionamiento cuando la situación lo requiera, y tendrá las siguientes características:

- Gratuito para los ciudadanos y disponible las 24 horas del día.

- Estará integrado por personal especializado, que cuente además con un argumentario de posibles preguntas y respuestas más frecuentes, y que reciba todas las comunicaciones y notas de prensa relativas a gripe aviar que se emitan desde el Gobierno.
- Estará disponible en todas las lenguas oficiales del Estado (y con una evaluación acerca de la posibilidad de atender llamadas en las lenguas correspondientes a las comunidades inmigrantes más numerosas en nuestro país).

Al igual que la página web, este número de teléfono figurará en todos los materiales que se editen sobre gripe aviar (notas de prensa, folletos, anuncios, página web...).

Se han elaborado folletos y materiales con información para la población general con cuestiones básicas sobre la gripe aviar y su transmisión y prevención.

## 4. PREPARACIÓN PARA HACER FRENTE A UNA PANDEMIA

### 4.1. Objetivo:

Asegurar que a nivel nacional y autonómico están elaborados y probados los planes de preparación frente a la pandemia.

### 4.2. Actividades desarrolladas

- a) Elaboración y difusión de Planes Autonómicos de preparación y respuesta ante una pandemia de gripe.
- b) Almacenamiento de antivirales
- c) Elaboración de un protocolo de definición de grupos prioritarios para el uso de antivirales.(mirar punto 3.3 apartado d.2)
- d) Revisión permanente y establecimiento de recomendaciones sobre la

estrategia de adquisición de vacunas.

- e) Preparación del nivel asistencial. Elaboración de una Guía para la clasificación de pacientes que demandan asistencia (“Triage”).
- f) Revisión de los indicadores y sistemas de vigilancia necesarios para la fase 6 de pandemia.
- g) Participación en el simulacro europeo “Common Ground” sobre pandemia de gripe.

#### **4.3. Descripción de los resultados de las actividades desarrolladas**

##### **a. Elaboración y difusión de Planes Autonómicos de preparación y respuesta ante una pandemia de gripe.**

Todas las Comunidades y Ciudades Autónomas han elaborado un Plan de Preparación y Respuesta ante una pandemia de gripe, tomando como referencia el Plan Nacional. Estos planes se comparten por todos los profesionales implicados en los distintos grupos y subcomités del Plan nacional de Preparación, a través de la Herramienta de trabajo en grupo creada por el MSC.

En marzo de 2006, se celebró en el Ministerio una jornada para abordar con todas las Comunidades Autónomas aspectos clave de los Planes Autonómicos. Se revisaron fundamentalmente los componentes de vigilancia epidemiológica y virológica, los circuitos de información establecidos y el uso de los distintos sistemas en cada fase pandémica. También se presentaron y comentaron distintas propuestas de organización de la respuesta a la emergencia en los servicios de asistenciales. En esta jornada, se constató el esfuerzo realizado por todas las Comunidades y Ciudades Autónomas para conseguir todas ellas tener ya preparados y en marcha sus planes de preparación y respuesta ante

una pandemia de gripe, siguiendo criterios similares, y el marco general del Plan Nacional.

##### **b. Almacenamiento de antivirales**

La disponibilidad de fármacos antivirales no podrá asegurarse en el momento que se inicie la pandemia, cuando la demanda internacional sea alta, ya que la producción de los mismos es limitada en la actualidad. Por ello desde todas las organizaciones internacionales se ha recomendado a los países que prevean las necesidades de estos fármacos que puedan tener y hagan un almacenamiento de los mismos.

Los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir) actúan bloqueando la replicación del virus e inhibiendo la liberación de los viriones de la célula infectada por lo que previene la infección de nuevas células y por lo tanto interrumpe la difusión de la infección en el tracto respiratorio.

Estos inhibidores de la neuraminidasa, si se administran antes de las 48 horas tras el inicio de los síntomas, reducen el tiempo de evolución de la enfermedad aproximadamente en 2 días y disminuyen la tasa de complicaciones y de hospitalización tanto en adultos sanos como en personas incluidas en grupos de riesgo.

El Grupo Técnico de Coordinación realizó estimaciones del impacto que una posible pandemia de gripe podría tener en la salud de la población española, aplicando el programa diseñado por los Centros de Prevención y Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) que permite realizar una estimación del potencial impacto de la pandemia, en términos de mortalidad, hospitalización y consultas médicas.

En base a ellas, y siguiendo las recomendaciones de la OMS, en diciembre de 2004, se propuso a la CSP que se dispusiera de una reserva de fármacos antivirales, que permitiese actuar en los primeros momentos de la pandemia, e incluso en las fases previas al

inicio de la misma, para ganar tiempo a que se dispusiera de una vacuna adecuada.

La CSP acordó, en enero de 2005, la adquisición de un depósito inicial de fármacos antivirales de dos millones de tratamientos y el objetivo de ampliar dicho depósito con posterioridad.

En el primer trimestre de 2005 se inició el trámite para la compra de los dos millones de tratamientos de oseltamivir, en su forma de principio activo, fosfato de oseltamivir y en presentación en forma de polvo lo que facilita el almacenamiento del producto y reduce los costes al 50% en comparación con lo que podría suponer la compra del preparado comercial Tamiflu®. Este depósito fue adquirido por cada Comunidad Autónoma en cantidad proporcional a su población y una cantidad de 130.000 tratamientos fue adquirida por el Ministerio de Sanidad y Consumo con el objetivo de poder cubrir a aquellos grupos de población de-pendientes de la administración central y de forma prioritaria a las personas incluidas en los grupos considerados esenciales para asegurar una buena respuesta a la emergencia.

Los primeros 2 millones de tratamientos han sido entregados por la compañía Roche, en diciembre de 2005 el correspondiente al MSC, y en agosto de 2006 el correspondiente a cada una de las CCAA.

En octubre de 2005, la CSP aprobó la adquisición de un nuevo depósito de antivirales de tal forma que en total se pudiera dar cobertura a entre el 15%- 25% de la población.

Según las estimaciones del impacto de la pandemia un depósito de antivirales que cubre en torno a un 20% de la población total española, permitiría administrar tratamiento curativo precoz a todos las personas que enfermaran de gripe a lo largo de la fase 6 de pandemia y administrar profilaxis post-exposición en función de grupos prioritarios establecidos (Anexo IV del Plan Nacional).

Ésta nueva compra de antivirales, al igual que el depósito inicial, será adquirida en de

forma proporcional por las Comunidades Autónomas. De esta segunda solicitud de fármacos antivirales, el Ministerio de Sanidad y Consumo ha adquirido un total de 294.092 tratamientos de oseltamivir/Tamiflu® y 51.000 tratamientos de Relenza®.

El depósito de antivirales del Ministerio de Sanidad y Consumo se ha almacenado en instalaciones del Ministerio de Defensa y, mediante un convenio firmado por ambos Ministerios, la Oficina Central de Farmacia de la Defensa será el organismo encargado de la preparación del producto y de su distribución cuando sea preciso.

Cada Comunidad Autónoma deberá articular el mecanismo adecuado de almacenamiento, preparación y distribución de los antivirales que tiene en su propio depósito para asegurar un uso efectivo de los mismos.

Con la adquisición de este nuevo depósito de antivirales por parte del Ministerio y de las Comunidades Autónomas, en total España dispondrá en Enero de 2007 de unos 10 millones de tratamientos de Tamiflu® /Oseltamivir fosfato y Relenza®.

**c. Elaboración de un protocolo de definición de grupos prioritarios para el uso de antivirales (punto 3.3 apartado d.2).**

**d. Revisión permanente y establecimiento de recomendaciones sobre la estrategia de adquisición de vacunas.**

Una vacuna eficaz frente a la cepa pandémica no se podrán obtener hasta que la OMS declare la pandemia y suministre la cepa de virus responsable de la misma, entonces, las compañías farmacéuticas podrán iniciar la producción de una vacuna pandémica.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) junto con la OMS está trabajando para desarrollar, en el menor tiempo posible, una vacuna segura, eficaz y de alta calidad frente a la cepa pandémica. Se espera que una adecuada vacuna, administrada con una

pauta y dosis apropiadas, sea capaz de reducir el impacto de la pandemia, fundamentalmente reduciendo las complicaciones de la enfermedad, el número de hospitalizaciones y la mortalidad entre aquellos grupos de mayor riesgo de presentar formas graves. Sin embargo, es muy probable que no se pueda disponer de una adecuada vacuna hasta transcurrido de 4-6 meses de haber sido identificada la cepa responsable de la pandemia.

- Desarrollo y producción de vacunas pandémicas

La OMS con el objetivo de ganar tiempo una vez que se conozca la cepa pandémica, ha propuesto la producción de “vacunas pandémicas prototipo” (mock-up vaccines) a partir de cepas candidatas seleccionadas. Para ello, la EMEA ha editado unas guías en las que se establecen las recomendaciones para solicitar una autorización de comercialización de vacuna pandémica. El procedimiento implica el envío de un “Core dossier” y la aprobación se realiza a partir de los estudios efectuados con una vacuna prototipo producida a partir de una posible cepa pandémica. La presentación de un “Core dossier” requiere datos muy limitados en cuanto a eficacia, respuesta inmunológica y seguridad por lo que su aprobación conlleva unos acuerdos post-aprobación para asegurar la adecuada inmunogenicidad, efectividad y seguridad de la vacuna pandémica final.

Actualmente se están llevando a cabo por parte de las compañías productoras de vacuna y con la colaboración de diferentes países e instituciones internacionales, numerosos estudios para adecuar la metodología y los diferentes factores que pueden intervenir en una buena respuesta inmunitaria en la producción de futuras vacunas pandémicas.

Se están realizando también trabajos para el desarrollo y producción de vacunas que contienen virus de la gripe aviar con potencial pandémico (ej.: cepa de virus de gripe aviar A/H5N1) fuera del contexto de la presentación de un core dossier, vacunas que podrían

estar disponibles antes del inicio de la pandemia. Si la cepa pandémica no difiere significativamente de la cepa A/H5N1 frente a la que se ha hecho la vacuna, estas vacunas podrían ofrecer algún grado de protección frente a la pandemia. Si esto ocurriera esta vacuna tendría un considerable efecto en la disminución del impacto de la pandemia. Sin embargo, si la cepa pandémica fuera muy diferente, estas vacunas no conferirían ninguna o muy escasa protección.

Publicaciones recientes refieren que la implantación de una estrategia de vacunación con este tipo de vacunas, junto con otras medidas de control y uso de antivirales, podría reducir la tasa de ataque acumulada aún considerando que dichas vacunas produjera una reducción de la susceptibilidad del 30% y que se administrara a una pequeña proporción de población (20%).

En este contexto, la EMEA está elaborando una guía para la autorización de “Vacunas frente a la gripe aviar con potencial pandémico para usar fuera del contexto del core dossier”. Las recomendaciones de esta guía serán válidas para las vacunas que contienen cepas derivadas de virus de gripe con alto potencial pandémico de origen animal o de origen humano pero que no sean H1/H3.

Recientemente la OMS tras una consulta con expertos en vacunas ha emitido un informe.<sup>25</sup> en el que manifiesta su preocupación ante las muchas preguntas sin respuesta en relación al uso de las vacunas llamadas “pre-pandémicas” y expresa que es prematuro tomar decisiones sobre la reserva de estas vacunas en la actualidad.

- Recomendaciones del Subcomité de Vacunas y Antivirales

Este Subcomité ha estado de forma permanente analizando y valorando todos los aspectos técnicos reseñados en el apartado anterior y ha valorado que en estos momentos “las vacunas pandémicas serán una herramienta que pueden jugar un papel importante durante la pandemia, si bien no estarán disponibles en los primeros meses de la misma,

momentos en los que una vacuna frente a la gripe aviar con potencial pandémico podría tener algún impacto aunque no bien conocido”.

El Subcomité, ante las incertidumbres que existen sobre las vacunas actualmente en desarrollo frente a la gripe pandémica y a la gripe aviar (cantidad de antígeno necesario, número de dosis, posibilidad de reacción cruzada frente a otras cepas, eficacia y duración de la protección conferida, seguridad...), ha realizado y seguirá realizando un seguimiento de los avances en el desarrollo de estas vacunas y del proceso de autorización por la EMEA con el fin de aportar criterios técnicos para apoyar la toma de decisiones sobre la implantación de futuras estrategias de vacunación. En este momento, no recomienda ninguna acción de compra hasta que, al menos, estas vacunas estén autorizadas por la EMEA

La CSP, con el apoyo técnico del Subcomité de vacunas y antivirales, ha realizado y continuará realizando un seguimiento de las diversas propuestas de la industria farmacéutica, con el objetivo de asegurar un adecuado suministro de vacuna en caso de pandemia. Estas propuestas se refieren a la realización de reserva de producción y suministro de vacunas pandémicas (Acuerdo de compra por adelantado “Advance Purchase Agreements”, APA), o contrato de suministro y almacenamiento de vacuna pandémica “a granel” (stockpiling of bulks) o contrato de suministro de vacunas que contienen cepas virus gripales con alto potencial pandémico (que la industria denomina “vacunas pre-pandémicas”).

**e. Preparación del nivel asistencial. Elaboración de una Guía para la clasificación de pacientes que demandan asistencia (“Triage”).**

El Subcomité de Respuesta a la Emergencia en los Servicios Sanitarios está revisando la implicación del nivel asistencial en la preparación ante una pandemia, y trabajando para que se preparen y actualicen planes en el ni-

vel local. Se han elaborado unos indicadores relacionados con la respuesta del sistema sanitario, que se están utilizando para evaluar el desarrollo de los planes. Estos indicadores irán modificándose para ir profundizando en la preparación de los niveles asistenciales.

El Subcomité, analizó cómo, en una situación de saturación de los servicios sanitarios y disminución de los recursos humanos, se podrían organizar los distintos niveles asistenciales para facilitar el proceso de evaluación clínica ante la demanda de asistencia y la clasificación de los pacientes antes de la valoración diagnóstica y terapéutica completa, es decir el manejo de pacientes que demandan asistencia, también conocido como “triage”.

El “triage” tiene que ser definido previamente para situaciones de alerta o de pandemia. Las CCAA cuando estas situaciones se produzcan, tendrán que activar las estrategias necesarias para la clasificación y el manejo de los pacientes que reduzcan el colapso de los servicios sanitarios y las esperas prolongadas.

Numerosos Planes Autonómicos han desarrollado con distinta amplitud un modelo de “triage” para dar una respuesta eficiente a la organización de los servicios sanitarios. En base a ellos, este Subcomité de respuesta a la emergencia ha elaborado una guía para la clasificación de pacientes (Anexo XII del Plan Nacional) en la que se recopilan las distintas opciones contempladas en los Planes Autonómicos y en los Planes de otros países, con el objetivo de que sirvan de modelo que pueda ser adaptado a las peculiaridades de cada comunidad autónoma.

Para mantener el funcionamiento de los servicios de salud, se plantea que es esencial contar con unas líneas de coordinación claras que promuevan una actuación eficiente de los distintos organismos implicados (Equipos Básicos de Atención Primaria, Dispositivos de Cuidados Críticos y Urgencias y Servicios de Cuidados Críticos y Urgencias, del Servicio Autonómico de Salud; Equipos de

Emergencias, etc.) y de los diferentes profesionales sanitarios.

La clasificación de los pacientes se realizará siguiendo un protocolo médico de preguntas, estructurado y sistemático. El interrogatorio contemplará una serie de hallazgos que van a definir los grados de prioridad de asistencia, en función de los síntomas/signos de alarma, la gravedad, la afectación del estado general y la existencia de enfermedades crónicas. A partir de la información obtenida en el interrogatorio, el protocolo ha de recomendar cual es la respuesta adecuada, qué recursos hay que asignar o si es necesario la valoración más detenida de un médico.

Cada Comunidad establecerá los canales que garanticen información clara y accesible a la población para que sepa donde demandar asistencia al presentar los síntomas que activan el proceso. Los planes autonómicos definirán protocolos con algoritmos en los que se contemplen todas las actividades a desarrollar en la atención primaria, hospitalaria y en las unidades de urgencias de los hospitales

#### **f. Revisión de los indicadores y sistemas de vigilancia necesarios para la Fase 6 de pandemia.**

El Subcomité de Vigilancia ha desarrollado un protocolo en el que se especifican los objetivos de vigilancia en fases 4, 5 y 6 de pandemia, así como los sistemas que será necesario tener dispuestos para lograr estos objetivos (Anexo X del Plan Nacional)

En este protocolo, se detallan los sistemas disponibles para la vigilancia de la gripe, su grado de desarrollo, y los indicadores que se pueden obtener de ellos. En cada una de las fases se indica qué objetivos de vigilancia se deben tener en cuenta, qué sistemas van a ser necesarios para cumplir estos objetivos y qué indicadores deben recogerse.

Las actividades de vigilancia durante una pandemia deberán integrarse básicamente en los sistemas de vigilancia ya existentes,

una vez realizados los ajustes y modificaciones necesarios.

Cuando la pandemia se encuentre en curso, los principales objetivos de la vigilancia deberán dirigirse a identificar y caracterizar los grupos de población a los que la enfermedad esté afectando, para poder definir las medidas de control como por ejemplo el establecer grupos prioritarios a vacunar o el definir o ajustar el empleo de antivirales. Según avance la pandemia, será necesario también estimar el impacto que está produciendo y realizar una evaluación de las actividades de control.

Hay que tener en cuenta, que ningún sistema de vigilancia en solitario puede proporcionar la información necesaria para una visión global del problema y que cada uno de ellos tendrá un mayor peso específico en las distintas etapas de la pandemia.

Dentro de los sistemas de vigilancia que deben ser prioritarios en las situaciones de alerta pandémica (fases 4 y 5) e incluso en los niveles iniciales de la fase 6 está la detección e investigación precoz de brotes de infecciones respiratorias agudas. La aparición de estas agregaciones de casos de enfermedad respiratoria grave estrechamente ligados en el tiempo y en el espacio se considera el indicador epidemiológico más evidente de la transición de una situación de ausencia de transmisión interhumana de un virus nuevo de la gripe a una transmisión interhumana sostenida. Tal como se refleja en este protocolo, esta es una de las actividades en las que nuestro sistema de vigilancia debe incidir, ya que dentro de la vigilancia de la gripe es una de las menos desarrolladas, y un sistema que permitiera detectar rápidamente esas agregaciones de casos para posibilitar una investigación adecuada de las mismas, tanto en el ámbito comunitario como principalmente en el ámbito hospitalario, se considera fundamental en la preparación y respuesta ante una pandemia de gripe.

También se describen en este protocolo los sistemas de vigilancia centinela, que en contraposición a los sistemas universales, los

sistemas centinelas no son adecuados para la vigilancia de enfermedades o procesos de muy baja incidencia, pero sí son adecuados y oportunos para describir las características y la difusión de una enfermedad de alta incidencia, y son sistemas que pueden ser de gran utilidad en la fase de pandemia en la que exista una amplia difusión de la enfermedad en la población, aunque posiblemente sea necesario el ajustar estos sistemas.

Por otra parte, el sistema de enfermedad de declaración obligatoria (EDO), que para la gripe lleva en España implantado desde 1904, puede aportar datos útiles durante la fase pandémica, ya que la simple elaboración de tasas brutas de incidencia notificada de gripe por unidades de tiempo y zonas geográficas, puede ser muy útil a la hora de estimar, en las fases avanzadas de la pandemia, el impacto global de la misma.

También en este protocolo se plantean otros sistemas útiles para recoger información para la vigilancia de la gripe, como el estudio de la mortalidad. En una pandemia se necesitará contar también con datos de frecuentación de servicios sanitarios (información diaria sobre urgencias y hospitalizaciones totales y por gripe, ocupación de servicios, presencia de complicaciones en los casos de gripe hospitalizados...). La forma de recogida y análisis de esta información podría variar entre Comunidades, dependiendo de su número de habitantes y del número, tamaño y funcionalidad de hospitales.

#### **g. Participación en el simulacro europeo "Common Ground" sobre pandemia de gripe.**

La Comisión ha efectuado un simulacro de gripe pandémica («Common Ground») para poner a prueba las comunicaciones, los planes de preparación y la coordinación entre los Estados Miembros, la Comisión y las agencias comunitarias, como el ECDC o la EMEA, así como con la OMS.

España participó en este ejercicio, celebrado los días 23 y 24 de noviembre de 2005, desde el Ministerio de Sanidad y Consumo, con

la participación de la DGSP del MSC, el Instituto de Salud Carlos III, la AEMPS y las Direcciones Generales de Salud Pública de las Comunidades Autónomas. Se estima que llegaron a participar aproximadamente 50 jugadores.

Los objetivos acordados para este ejercicio fueron:

- Evaluar la ejecución de los planes nacionales de los Estados Miembros;
- Mejorar la compatibilidad y la interoperabilidad de los planes nacionales de los Estados miembros;
- Examinar el papel y la disponibilidad de las medidas de control.
- Determinar la disponibilidad y la conveniencia de las medidas de contención
- Examinar el papel de la Comisión Europea durante una pandemia de gripe y
- Evaluar las comunicaciones entre los países y entre los países y la Comisión Europea

Los ejercicios demostraron una clara disposición de los países y de las organizaciones europeas para mejorar la preparación ante las nuevas emergencias sanitarias.

Los puntos más importantes que se derivaron de la evaluación del ejercicio fueron que los sistemas de comunicación existentes a nivel europeo deben ser mejorados para conseguir una mayor capacidad operativa. Se deben revisar y clarificar los papeles de cada sistema y procurar un mayor entrenamiento de sus usuarios. En el mismo sentido, se debe conseguir una mayor interacción entre las diferentes instituciones y agencias europeas, y hacerlo a la luz de los recientes cambios marcados por el nuevo Reglamento Sanitario Internacional.

Los ejercicios han proporcionado una buena oportunidad para explorar y mejorar las capacidades nacionales e internacionales de preparación y se ha visto la necesidad de realizar ejercicios similares en un futuro para seguir mejorando la preparación de los países.

## D. ACTIVIDADES A DESARROLLAR

Dentro de las acciones estratégicas que la OMS recomienda desarrollar para lograr los objetivos que nos permitan hacer frente a

una situación de alerta pandémica y de pandemia, como continuación de las actividades desarrolladas descritas en el apartado anterior, se han identificado las siguientes actividades en las que a partir de ahora va a centrarse el trabajo de los Comités y grupos incluidos en la estructura organizativa del Plan:

ACCIÓN ESTRATÉGICA	ACTIVIDADES
<p><b>Reducir la exposición humana al virus H5N1</b></p>	<p>Continuar el seguimiento de la actividad de los brotes de gripe aviar y la evaluación del riesgo en Europa y el mundo</p>
	<p>Revisión permanente de las recomendaciones a adoptar para evitar el riesgo. Continuar la comunicación del riesgo y de las medidas a adoptar a la población y a los profesionales sanitarios.</p>
<p><b>Reforzar los sistemas de alerta precoz</b></p>	<p>Integrar la vigilancia de la gripe aviar en un sistema de alerta rápida a nivel nacional, desarrollado en base al nuevo Reglamento Sanitario Internacional.</p>
	<p>Intensificar la vigilancia y detección rápida de brotes de enfermedad respiratoria aguda grave, para ser capaces de realizar una evaluación rápida de situaciones que potencialmente puedan suponer una señal de transmisión de la enfermedad de persona a persona.</p>
	<p>Continuar reforzando la capacidad de la red de laboratorios para la realización del diagnóstico virológico de cepas con potencial pandémico.</p>
	<p>Continuar en contacto con el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación para la evaluación conjunta de posibles situaciones de riesgo en nuestro país.</p>
<p><b>Intensificar las operaciones de contención rápida</b></p>	<p>Desarrollar una Guía de medidas de Salud Pública (no farmacológicas) para reducir la transmisión de la gripe entre personas.</p>
	<p>Realización de simulacros para probar los protocolos, algoritmos y guías de manejo de casos y de control de la infección.</p>

ACCIÓN ESTRATÉGICA	ACTIVIDADES
<b>Desarrollar las capacidades para manejar una pandemia</b>	Elaborar los criterios para que las empresas públicas y privadas encargadas de servicios esenciales, desarrollen planes de preparación ante una pandemia de gripe que garanticen el funcionamiento de los servicios esenciales en caso de pandemia.
	Seguimiento de la investigación y autorización de vacunas pandémicas y de vacunas frente a gripe aviar H5N1.
	Seguimiento permanente y establecimiento de recomendaciones sobre la estrategia de adquisición de vacunas, para garantizar el acceso a vacunas en caso de pandemia..
	Elaborar un programa de control y seguimiento de efectos adversos derivados de la utilización de los fármacos antivirales.
	Elaborar un programa de control y seguimiento de efectos adversos derivados de la utilización de vacunas pandémicas.
	Revisión periódica de los grupos prioritarios para la administración de vacunas y antivirales.
	Intensificar la elaboración de los planes de respuesta en el nivel local
	Probar el funcionamiento de los planes de respuesta en el nivel local
	Preparación de protocolos de comunicación y de materiales a utilizar en situación de pandemia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Perdue ML, Swayne DE. Public health risk from avian influenza viruses. *Avian Diseases* 2005; 49: 317-327.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Isolation of avian influenza A(H5N1) viruses from humans--Hong Kong, May-December 1997. *MMWR* 1997; 46:1204-7.
3. World Health Organization. Avian influenza: assessing the pandemic threat. January 2005. WHO/CDS/2005.29.
4. Sims ID, Ellis TM, Liu KK et al. Avian influenza in Hong Kong 1997-2002. *Avian Dis* 2003; 47: 832-838
5. World Health Organization. H5N1 Timeline. [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/timeline.pdf](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/timeline.pdf)
6. Hien TT. et al. Avian Influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004; 350:1179-88.
7. Thanawongnuwech R, Amonsin A, Tantilertcharoen R, et al. Probable tiger-to-tiger transmission of avian influenza H5N1. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:699-701.
8. Apisarnthanarak A et al. Atypical avian influenza (H5N1). *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1321-24.
9. Li KS et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic influenza virus in eastern Asia. *Nature* 2004; 430: 209-213.
10. Chen H et al. The evolution of H5N1 influenza viruses in ducks in southern China. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 10452-57.
11. Songserm T, Jun-on R, Sae-Heng N, Meemak N, Hulse-Post DJ, Sturm-Ramirez KM, et al. Domestic ducks and H5N1 influenza epidemic, Thailand. *Emerg Infect Dis* 2006; 12 (4):575-81.
12. Paniker CJK, Nair CMG. Experimental infection of animal with influenza-virus types A and B. *Bull. Org Mond. Santé* 1972; 47; 461-463p
13. Liu J et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in migratory birds. *ScienceExpress* 2005. Published online at: [www.sciencemag.org/cgi/contents/abstract/111/5273](http://www.sciencemag.org/cgi/contents/abstract/111/5273)
14. Chen H et al. H5N1 virus outbreak in migratory waterfowl. *Nature* 2005; 436: 191-92
15. European Food Safety Authority. Report: Opinion of the AHAW Panel related to animal health and welfare aspects of Avian Influenza September 2005 [http://www.efsa.eu.int/science/ahaw/ahaw\\_opinions/1145\\_en.html](http://www.efsa.eu.int/science/ahaw/ahaw_opinions/1145_en.html)
16. FAO and OIE. A global strategy for the progressive control of highly pathogenic avian influenza. October 2005. <http://www.fao.org/ag/againfo/subjects/documents/ai/HPAIGlobalStrategy31Oct05.pdf>
17. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF et al. Probable Person-to-Person Transmission of Avian Influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005; 352:333-340.
18. De Jong MD, Cam BV, Qui PT, et al. Fatal Avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005;352:686-691
19. World Health Organization Global Influenza Program Surveillance Network. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1515-21.
20. Taubenberger JK et al. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature* 2005; 437: 889-93p
21. World Health Organization. Human cases of influenza A(H5N1) infection in eastern Turkey, December 2005-January 2006. *WER* 2006; 43: 410-416.
22. World Health Organization Global Influenza Program Surveillance Network. Evolution of H5N1 avian influenza viruses in Asia. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:1515-21.
23. World Health Organization. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A(H5N1) Reported to WHO. 29 November 2006 [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2006\\_11\\_29/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_11_29/en/index.html)
24. Krug RM. Clues to the virulence of H5N1 viruses in humans. *Science* 2006; 311:1562-63
25. World Health Organization. Influenza research at the human and animal interface. Report of a WHO working group. Geneva, Switzerland, 21-22 September 2006.
26. Webster R, Peiris M, Chen H, Guan Yi. H5N1 Outbreaks and Enzootic Influenza. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:3-8.
27. Webster R. et al. H5N1 Influenza – Continuing Evolution and Spread. *N Engl J Med* 2006; 355 (21): 2174-77.
28. World Health Organization. Antigenic and genetic characteristics of H5N1 viruses and candidate H5N1 vaccine viruses developed for potential use as pre-pandemic vaccines. Agosto 2006. [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/recommendationvaccine.pdf](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/recommendationvaccine.pdf)
29. Smith GJD, et al. Emergence and predoomance of an H5N1 influenza variant in China. *PNAS* 2006;. 103 (45): 16936-41.

30. Russel, C.J. and Webster, R.G. The genesis of a pandemic influenza virus. *Cell* 2005; 123: 368-371.
31. Stevens, J., Blixt, O., Tumpey, T. M., Taubenberger, J. K., Paulson, J. C., Wilson, I. A. Structure and Receptor Specificity of the Hemagglutinin from an H5N1 Influenza Virus. *Science* 2006; 312: 404-410
32. Butler D. Alarm ringo ver bird flu matations. *Nature*. 2006; 439:248-9.
33. World Health Organization. Avian influenza: significance of mutations in the H5N1 virus. Febrero 2006.  
[http://www.who.int/csr/2006\\_02\\_20/en/index.html](http://www.who.int/csr/2006_02_20/en/index.html)
34. Maines, T. R., Chen, L.-M., Matsuoka, Y., Chen, H., Rowe, T., Ortin, J. et al. Lack of transmission of H5N1 avian-human reassortant influenza viruses in a ferret model. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2006; 103: 12121-126.
35. Webster RG, Hinshaw VS, Bean WJ et al. Characterisation of an influenza A virus from seals. *Virology* 1981; 113: 712-724
36. Kurtz J, Manvell J, Banks J. Avian influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis. *Lancet* 1996; 348: 901-2.
37. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 2004; 363:587-593.
38. Meijer A, Bosman A, van de Kamp EEHM, et al. Measurement of antibodies to avian influenza virus A(H7N7) in humans by hemagglutination inhibition yest. *J Virol Methods* 2006;132:113-20.
39. Nguyen-Van-Tam J, Nair P, Acheson P et al. Outbreak of low pathogenicity H7N3 avian influenza in UK, including associated case of human conjunctivitis. *Eurosurveillance Weekly* 2006; 11: 5 May 4th 2006.
40. Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans. *NEJM* 2005;353:1374-1385.
41. World Health Organization. Epidemiology of WHO-confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) infection. *WER*. 2006; 81: 249-260.
42. World Health Organization. Avian Influenza Fact Sheet (April 2006). *WER* 2006; 81:129-136.
43. De Jong MD, Cam BV, Qui PT, et al. Fatal Avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005;352:686-691.
44. Nicoll A. Human H5N1 infections: so many cases – why so little knowledge? *Euro Surveill* 2006;11(5):74-5
45. World Health Organization. H5N1 avian influenza in domestic cats. Update 28 February 2006.  
[http://www.who.int/csr/don/2006\\_02\\_28a/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2006_02_28a/en/index.html)
46. World Health Organization. Avian influenza A(H5N1) - update 28: Reports of infection in domestic cats (Thailand), Situation (human) in Thailand, Situation (poultry) in Japan and China. Febrero 2004.  
[http://www.who.int/csr/don/2004\\_02\\_20/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2004_02_20/en/index.html)
47. ECDC. The Public Health Risk from Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses Emerging in Europe with Specific Reference to type A/H5N1. June 2006.  
[http://www.ecdc.eu.int/avian\\_influenza/pdf/060601\\_public\\_health\\_risk\\_HPAI.pdf](http://www.ecdc.eu.int/avian_influenza/pdf/060601_public_health_risk_HPAI.pdf)
48. World Health Organization. Avian influenza Situation in Indonesia. Update 12.18 May 2006  
[http://www.who.int/csr/don/2006\\_05\\_18b/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2006_05_18b/en/index.html)
49. FAO and OIE A global strategy for the progressive control of highly pathogenic avian influenza. October 2005.  
<http://www.fao.org/ag/againfo/subjects/documents/ai/HPAIGlobalStrategy31Oct05.pdf>
50. Fichas técnicas de la Gripe Aviar. Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE).  
[http://www.oie.int/eng/avian\\_influenza/E\\_Fiches\\_IA.pdf](http://www.oie.int/eng/avian_influenza/E_Fiches_IA.pdf)
51. Plan de vigilancia de la Influenza aviar en España. 2006. Aves silvestres. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.  
[http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza\\_aviar/aves\\_silvestres.pdf](http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza_aviar/aves_silvestres.pdf)
52. Plan de vigilancia de la Influenza aviar en España. 2006. Aves domésticas. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación  
[http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza\\_aviar/aves\\_domesticas.pdf](http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza_aviar/aves_domesticas.pdf)
53. World Health Organization. WHO strategic action plan for pandemic influenza 2006-2007. WHO/CDS/EPR/GIP/2006.2.  
[http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO\\_CDS\\_EPR\\_GIP\\_2006\\_2c.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_EPR_GIP_2006_2c.pdf)



## SIGLAS Y ABREVIATURAS

SIGLAS	
<b>AENA</b>	Aeropuertos Españoles y Navegación Aérea
<b>AMPS</b>	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
<b>CCAA</b>	Comunidades Autónomas
<b>CNM</b>	Centro Nacional de Microbiología (ISCIII)
<b>CSP</b>	Comisión de Salud Pública
<b>DGSP</b>	Dirección General de Salud Pública (MSC)
<b>ECDC</b>	Centro Europeo de Control de Enfermedades
<b>EFSA</b>	Agencia Europea de Seguridad Alimentaria
<b>EMA</b>	Agencia Europea de Medicamentos
<b>FAO</b>	Organización de Alimentación y Agricultura de Naciones Unidas
<b>ISCIII</b>	Instituto de Salud Carlos III (MSC)
<b>MAPA</b>	Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación
<b>MSC</b>	Ministerio de Sanidad y Consumo
<b>OIE</b>	Organización Internacional de Epizootias
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PCR</b>	Prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa
<b>ReLEG</b>	Red de Laboratorios Españoles de Gripe
<b>RT-PCR</b>	Prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real
<b>UE</b>	Unión Europea