

Gripe A (H1N1) 2009. Estado actual de la pandemia

Dra. Magda Campins Martí

Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología

Hospital Universitario Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona

E-mail: mcampins@vhebron.net

Introducción

La gripe es una enfermedad de gran trascendencia en salud pública, que se caracteriza especialmente por la gran variabilidad antigénica del virus causal. Su importancia deriva de su elevada capacidad de difusión, su alta morbilidad, su repercusión sobre la mortalidad y sus consecuencias económicas, tanto en costes directos como indirectos.

Los virus de la gripe pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*. Existen tres tipos de virus gripales: A, B y C, cuya diferencia principal estriba en las variaciones antigénicas de la proteína de la matriz y de la nucleoproteína, que permiten su caracterización. Los virus influenza A se clasifican en subtipos de acuerdo a sus glucoproteínas de membrana, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA); actualmente se reconocen 15 subtipos de HA y 9 subtipos de NA. Los virus influenza A causan las formas de la infección de mayor importancia en humanos, debido principalmente a su variabilidad antigénica; pueden presentar variaciones mayores, con cambios totales en sus antígenos de superficie por intercambio de segmentos génicos entre virus de origen animal y humanos (*antigenic shift*) y variaciones menores, con modificaciones más o menos intensas de los antígenos por mutaciones puntuales en su genoma (*antigenic drift*). En los virus del tipo B sólo se observan variaciones menores. Estas variaciones menores, tanto para el tipo A como para el tipo B, se observan de forma continua, cada 1 ó 2 años. Las variaciones mayores, específicas de los virus de tipo A son, en cambio, fenómenos poco frecuentes (cada 20 o 30 años). La infección por un determinado subtipo o variedad confiere escasa o nula protección frente a otros subtipos o variedades del virus. Esto explica las características epidemiológicas de la enfermedad: al aparecer nuevas variedades de virus ante las que la población carece de anticuerpos, la infección puede propagarse con gran rapidez y alcanzar elevadas tasas de morbilidad.

En los últimos años ha aumentado el interés por esta enfermedad debido a la gran letalidad observada en las infecciones por el virus aviar A (H5N1), y por la reciente eclosión de la primera pandemia del presente siglo producida por el virus A (H1N1) de origen porcino. No obstante, no se debe olvidar que la gripe estacional, la que ocurre en los períodos interpandémicos, constituye un importante problema epidemiológico.

En el siglo XX ocurrieron tres pandemias. La de 1918 o gripe española, causada por el virus influenza A(H1N1), que produjo tres notables olas pandémicas, la primera, en los meses de mayo-junio, la segunda, en septiembre-diciembre, y la tercera, en febrero-abril de 1919, y ocasionó la muerte de unos 50 millones de personas (260.000 en España). La pandemia de 1957 o gripe asiática, por el virus A (H2N2), que produjo dos olas, una en los meses de septiembre-noviembre y otra en enero-

febrero de 1958; produjo la muerte de 4-5 millones de personas. La pandemia de 1968 o gripe de Hong Kong, por el subtipo A (H3N2), que evolucionó en dos olas de afectación moderada: la primera en febrero-marzo y la segunda en diciembre-enero de 1969; produjo la muerte de un millón de personas.

Un hecho diferencial en situaciones de pandemia respecto a las situaciones de epidemia anual, es la edad y la mortalidad de los afectados. Así, en la pandemia de 1918 ya se observó que la mayor mortalidad se producía en adultos jóvenes y no en las personas mayores de 64 años. Este hecho puede ir asociado a la falta de exposición antigénica previa en las personas más jóvenes, lo que hace que las tasas de ataque sean superiores en éstas.

La gripe, por tanto, no es una enfermedad de la población geriátrica, es una infección universal que afecta a todas las edades y toda la población es susceptible.

Gripe pandémica A (H1N1) 2009

El 11 de junio de 2009, la OMS declaró la situación de pandemia por un nuevo virus influenza A (H1N1) de origen porcino. Esta decisión se justificaba en que a primeros de junio la infección había afectado ya a 74 países, causado cerca de 30.000 casos confirmados por el laboratorio y 145 muertes, y tenía propagación comunitaria sostenida en seis países. El virus había empezado a producir casos de gripe en el mes de marzo en México, y a partir de mediados de abril se extendió por todo el mundo (figura 1).

El virus porcino A (H1N1), responsable de la pandemia, es el resultado de una recombinación entre un virus porcino americano reordenado de 1997-1998 y un virus porcino de Euroasia. Contiene cinco segmentos de origen porcino (HA, NA, NP, NS y M), dos aviares (PB2 y PA), y uno humano (PB1). El nuevo virus H1N1 posee una hemaglutinina HA que antigénicamente presenta una gran divergencia respecto a la del virus H1N1 estacional. Este aspecto ha sido señalado como hipótesis explicativa de la presente pandemia.

Desde el 23 de abril hasta el 10 de enero de 2009 se han confirmado casos de gripe A (H1N1) en más de 208 países, con 13.554 muertes documentadas. Según estimaciones del CDC, en EE.UU., hasta noviembre de 2009, se han infectado 47 millones de personas y 213.000 han requerido hospitalización; a diferencia de la gripe estacional, más del 90% de casos y de hospitalizaciones se han producido en población menor de 64 años (tabla 1).

En España, hasta el 23 de diciembre de 2009, se habían registrado 1.364 casos graves que requirieron ingreso en UCI, con 256 defunciones; la mayoría han sido personas que padecían alguna comorbilidad (86%), y el 2,5% eran gestantes (tabla 2). La tasa de letalidad se estima en 0,21 fallecidos por 1000 casos. Las complicaciones más frecuentes en el curso de la enfermedad han sido la hipoxemia, la neumonía, el síndrome de distress respiratorio del adulto y el shock. La neumonía viral primaria se ha producido en el 89% de los fallecidos, mientras que la neumonía por coinfección bacteriana se ha observado en una proporción inferior (56%), siendo *Streptococcus pneumoniae* el microorganismo más asociado. En Cataluña, en el mismo período habían ingresado 741 personas, con 42 fallecimientos.

Primera ola pandémica. La pandemia, hasta el momento actual ha producido dos ondas epidémicas. La primera se desarrolló desde mediados de abril hasta mediados de agosto, fuera de la estación gripal, y afectó en primer a lugar a México, Estados Unidos, y luego a España, Inglaterra, Japón y otros países del hemisferio norte. Su morbilidad fue alta aunque no alcanzó picos elevados, a excepción de algunas zonas de EEUU, Méjico, Canadá y Reino Unido; así, en Nueva York se registraron intensos brotes en escuelas y en una semana de mayo se documentó una tasa de ataque clínica del 6% de la población. A finales de agosto en EEUU habían sido confirmados 35.829 casos con 522 defunciones, mientras que en México fueron 22.363 y 299, respectivamente. EEUU es el país que ha tenido más casos y defunciones en la primera ola, si bien debe tenerse en cuenta que es el más poblado de los afectados. Unas semanas después, coincidiendo con el inicio de la estación gripal, la pandemia afectó a los países del hemisferio sur, en especial: Argentina, Chile, Australia y Nueva Zelanda, en alguno de los cuales concluyó a finales de septiembre y en otros a finales de octubre. La oleada tuvo un impacto moderado en los citados países del hemisferio sur; de todas maneras, el nivel de actividad gripal fue mucho más elevado que en los países europeos, y también superior al de la gripe estacional en la zona. No alcanzó niveles alarmantes, ni sobrepasó la capacidad de respuesta de los sistemas sanitarios.

En Europa, el Reino Unido es el país que ha tenido mayor afectación, con extensas epidemias en múltiples zonas y destacados brotes en escuelas. Globalmente, en Europa la primera oleada de la pandemia ha tenido un carácter leve, pues la incidencia de la infección ha sido baja, y no ha llegado a producir una sobrecarga especial de los servicios sanitarios.

En España hubo una importante entrada de viajeros infectados en marzo y abril, en general procedentes de Méjico, que produjo una limitada transmisión secundaria, seguramente debido a que los casos fueron rápidamente aislados y a que tuvieron escasos contactos. Luego, desde mediados de mayo se produjo una notable diseminación comunitaria pues se desarrollaron brotes en colectivos extensos, que tenían un mayor número de contactos, como el brote en la academia militar de Hoyo de Manzanares (Madrid), con 62 casos confirmados, un brote en un colegio de Leganés (Madrid), con 126 casos, y otros brotes en 21 colegios de municipios de Madrid. En junio, julio y agosto la detección de síndromes gripales experimentó un muy ligero aumento.

Segunda ola pandémica. La segunda ola se ha desarrollado en el hemisferio norte, iniciándose a comienzos de septiembre en EEUU y México, y unas tres o cuatro semanas más tarde en los países europeos. A mediados de diciembre se ha dado por concluida en la mayor parte de países, aunque la actividad gripal prosigue en algunos. El nuevo virus influenza ha adquirido una circulación predominante en todo el mundo a excepción de algunas partes de Asia y África, habiendo desplazado a las cepas estacionales. Esta segunda ola ha sido mucho más intensa que la primera. En general, la oleada no ha desbordado las capacidades asistenciales de los países, pero en algunos se ha registrado una muy elevada carga asistencial.

En España, la tasa de incidencia de síndrome gripal empezó a aumentar a partir de la semana 38, tras el inicio de la actividad escolar, aunque la subida importante fue a partir de la semana 41 (11-17 de octubre) (figura 2). En Cataluña la evolución ha sido similar, aunque se alcanzaron tasas más elevadas que en muchas CC.AA. (figura 3) En la figura 2 se observa que el primer caso atendido en el Servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital Universitario Vall d'Hebron fue el 6 de junio, con una carga asistencial de la primera oleada muy reducida, y la segunda ola comenzó de forma abrupta en la semana 42 hasta su declive a partir de la semana 47 (22-28 de noviembre).

Características epidemiológicas de los casos. La experiencia internacional adquirida hasta ahora indica que la nueva gripe tiene un curso benigno, la mayoría de pacientes presentan síntomas leves y se recuperan de forma rápida y completa. Su letalidad es inferior a la de la gripe estacional, aunque determinadas características epidemiológicas son claramente diferentes.

La edad de los casos ha seguido el patrón habitual de la gripe pandémica. Los niños menores de 15 años han presentado las tasas más elevadas de visitas médicas por síndrome gripal (figura 4). No obstante, al analizar los datos de algunos países se observa una infraestimación de casos en niños y jóvenes; este hecho se explicaría porque en general presentan un cuadro gripal sin complicaciones y los datos epidemiológicos publicados por algunos países incluyen sólo a los casos graves u hospitalizados. Las personas mayores de 60 años son las que han tenido una tasa de ataque menor. En el análisis de datos acumulados de la pandemia en EEUU hasta el 14 de noviembre, el CDC ha señalado una tasa de ataque global para aquel país del 15%, que por grupos de edad ha sido del 21,3% en niños y jóvenes hasta 17 años; del 13,9% en los adultos de 18 a 64 años; y del 10,3% en las personas de 65 y más años. Los resultados de los primeros estudios serológicos realizados en Inglaterra, han mostrado una tasa del 15% en los menores de 15 años. En el área de Londres, la tasa en los menores de 15 años ha sido del 25% y en los de 15-24 años del 21%.

No se han observado diferencias en relación a la afectación según género.

Según la OMS, la tasa de ataque intrafamiliar se sitúa entre el 22% y 33%, superior a la de la gripe estacional (5%-15%).

Patogenicidad y letalidad. Se han publicado múltiples estimaciones del porcentaje de personas que han requerido ser hospitalizados. Una estimación inicial de la OMS da cifras del 2%-5% en EEUU y del 6% en México. Las defunciones se han producido con mayor frecuencia en las personas de 20 a 59 años (figura 5) y la mayor tasa de letalidad se ha registrado en las de 50 y más años. Estos aspectos indican que la presente gripe, de forma similar a la pandemia de 1918 y a diferencia de la estacional, produce una mayor concentración de muertes en los adultos de 20 a 59 años, y que la letalidad afecta especialmente a los de mayor edad. De forma similar, las cifras aportadas por el CDC indican una mortalidad de 14,9 por millón de niños y jóvenes menores de 17 años, de 38,92 por millón de adultos de 18 a 64 años y de 32,96 en los de mayor edad. En cuanto a letalidad, el CDC ha indicado una tasa de 0,007 muertes por 100 enfermos en el grupo de niños y jóvenes, de 0,028 por 100 en el grupo de edad adulta, y de 0,032 en el de mayor edad. En conjunto, la tasa de letalidad es

del 0,7-3,2 por 10.000 enfermos. Es decir, la gripe H1N1 presenta una reducida tasa de letalidad, que es muy inferior a la de la gripe habitual, que suele ser ligeramente inferior al 1%.

Según un estudio descriptivo de las muertes por gripe A (H1N1) 2009 ocurridas en EE.UU. en niños entre abril y agosto de 2009, de 477 fallecimientos, 36 eran niños menores de 18 años y el 19% tenían menos de 5 años. El 67% presentaban alguna comorbilidad, en especial trastornos neuromusculares (92% de los casos), seguido del asma. La edad media de los niños fallecidos fue de 9 años, y en un 43% de los casos se detectó coinfección bacteriana asociada a la gripe (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*).

Una publicación muy reciente analiza las hospitalizaciones por gripe A en seis hospitales pediátricos de Argentina. Entre los meses de mayo y julio ingresaron 251 niños por esta causa (tasa de hospitalización: 20,9 por 100.000), cifra muy superior a la observada con la gripe estacional en el 2008 (tasa de hospitalización: 10,3 por 100.000). El 75% de los pacientes eran menores de dos años, y un 60% menores de uno. El 19% de los pacientes requirieron ingreso en UCI, un 17% precisaron ventilación mecánica y el 5% fallecieron (letalidad: 1,1 por 100.000 niños). La causa más frecuente de muerte fue la hipoxemia refractaria, en especial en menores de 1 año (letalidad: 7,6 por 100.000). El 34% de los niños tenían alguna enfermedad de base, siendo el asma la más asociada al riesgo de ingreso en UCI (OR:4,92; IC95%:1,38-17,33), y la patología neurológica y respiratoria crónicas las más asociadas al riesgo de muerte (OR:5,62; IC95%:1,13-22,63) (OR:3,69; IC95%:1,03-13,64), respectivamente. La elevada prevalencia de asma entre los niños hospitalizados ha sido corroborado también por los datos de otros países, como EE.UU. y Canadá. Los autores concluyen que la mortalidad por gripe A (H1N1) 2009 en niños en Argentina ha sido 10 veces superior a la causada por la gripe estacional en los últimos años.

En la tabla 3 se muestran algunas de las características más prevalentes en los casos de evolución desfavorable.

Vacunación contra la gripe A (H1N1). La vacunación se considera la medida de prevención más efectiva para evitar contraer la gripe y reducir el riesgo de complicaciones. La ausencia de experiencia antigénica previa de la población a la nueva cepa del virus pandémico ha obligado a modificar los sistemas clásicos de fabricación de vacunas antigripales, así como su composición. El desarrollo de vacunas pandémicas se inició hace ya algunos años. En 2007, las agencias reguladoras del medicamento (FDA y EMEA) autorizaron la producción de vacunas denominadas “mock-up” (vacunas prototipo o modelo) en base a los ensayos clínicos realizados con las cepas del virus influenza A (H5N1) (gripe aviar) y (H5N3). Estos estudios demostraron la inmunogenicidad, seguridad y calidad de estas vacunas. El objetivo de este sistema de producción es sustituir la cepa de la vacuna prototipo por la cepa que causa la pandemia, lo cual facilita la disponibilidad de vacunas en un corto periodo de tiempo.

Las vacunas pandémicas pueden contener adyuvantes para mejorar la respuesta inmune inducida por la vacuna y aumentar su efectividad. Los adyuvantes permiten reducir la cantidad de antígeno de la vacuna, fabricar un mayor número de dosis y vacunar a más personas. Las sales de aluminio son adyuvantes clásicos de vacunas, como la del tétanos y la difteria, pero no son útiles en las vacunas

antigripales. Los adyuvantes utilizados en las vacunas de la gripe A son emulsiones óleo-acuosas de escualeno, que es una sustancia natural, producto del metabolismo del colesterol endógeno y que está presente en el hígado de algunos animales, alimentos y productos cosméticos. Se han administrado más de 40 millones de dosis de una vacuna antigripal estacional, comercializada desde 1997, que contiene este adyuvante, sin evidencia de efectos adversos importantes.

La vacuna frente a la gripe A (H1N1) 2009 es monovalente y contiene subunidades o fracciones del virus pandémico. Las vacunas disponibles actualmente se han fabricado con la cepa del virus influenza A/California/77/2009 (H1N1)v-like. En España, se dispone de tres vacunas frente a la gripe A: dos adyuvadas (Focetria® de Novartis y Pandemrix® de GSK) y una no adyuvada para uso en embarazadas (Panenza® de Sanofi Pasteur MSD). Todas ellas cumplen todos los requisitos de inmunogenicidad y seguridad exigidos por las agencias reguladoras del medicamento.

Se han publicado ya resultados de ensayos clínicos (realizados con la cepa pandémica en diferentes grupos de población) con cifras excelentes de inmunogenicidad y tolerancia. Los estudios de vigilancia postcomercialización de estas vacunas, tras su aplicación masiva a millones de personas en todo el mundo indican también un buen perfil de seguridad.

Tabla 1. Distribución por edad de los casos de gripe A (H1N1) 2009 hospitalizados en EE.UU. (abril-junio, 2009). En: Jain S. N Engl J Med 2009;361:1935-44.

Grupo de Edad	Nº casos (%)
0-23 meses	23 (8)
2-4 años	20 (7)
5-9 años	29 (11)
10-17 años	50 (18)
18-49 años	104 (38)
50-64 años	32 (12)
≥ 65 años	14 (5)

Tabla 2. Factores de riesgo de los casos fallecidos por gripe A (H1N1) 2009 en España (abril-diciembre, 2009)

Comorbilidades y factores intrínsecos presentes	Casos fallecidos % (casos)*
Fumador actual	30,8 (28/91)
Asma	14 (14/100)
EPOC	18 (18/100)
Otras enf. pulmonares	23,8 (25/105)
Obesidad (IMC≥40)	25,7 (27/105)
Diabetes	18,6 (21/113)
Otras enf. metabólicas	12,9 (13/101)
Insuficiencia renal	10,2 (11/108)
Cáncer	11,8 (13/110)
Inmunodeficiencias	18,4 (21/114)
Enf. cardiovasculares	20,2 (22/109)
Enf. hepática crónica	16,2 (16/99)
Anemia/Hemoglobinopatía	12 (12/100)
Trastornos convulsivos	16 (17/106)
Disfunción cognitiva	17 (17/100)
Enfermedad neuromuscular	11,3 (11/97)
Tratamiento con AAS	8 (7/87)
Embarazo	2,5 (3/118)

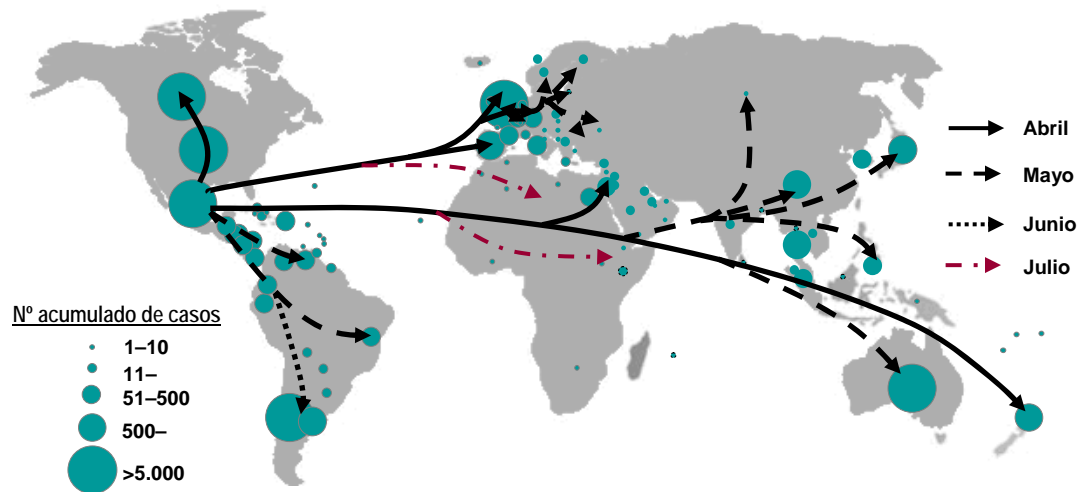
* En paréntesis: casos con la complicación/casos con información disponible

Tabla 3. Características de los pacientes hospitalizados según requerimiento de UCI y evolución. EE.UU. (abril-junio, 2009). En: Jain S. N Engl J Med 2009;361:1935-44.

Características*	No ingreso en UCI y curación		Ingreso en UCI o exitus	
	N	(%)	N	(%)
Edad:				
- mediana (rango)	19	(21-80)	29	(1-86)
- < 18 años	98	(48)	24	(36)
Disnea	104	(51)	58	(87)
E. neurocognitiva	11	(5)	9	(13)
E. neuromuscular	10	(5)	9	(13)
Neumonía al ingreso	51	(28)	49	(73)
Tratamiento antiviral:				
- < 48 horas inicio síntomas	62	(45)	13	(23)
- mediana días desde inicio síntomas	3	(0-29)	5	(0-24)

* Diferencias estadísticamente significativas para todas las características entre ambos grupos de pacientes.

Figura 1. Flujos de diseminación internacional del virus pandémico A(H1N1) de abril a julio de 2009, y número acumulado de casos confirmados por el laboratorio



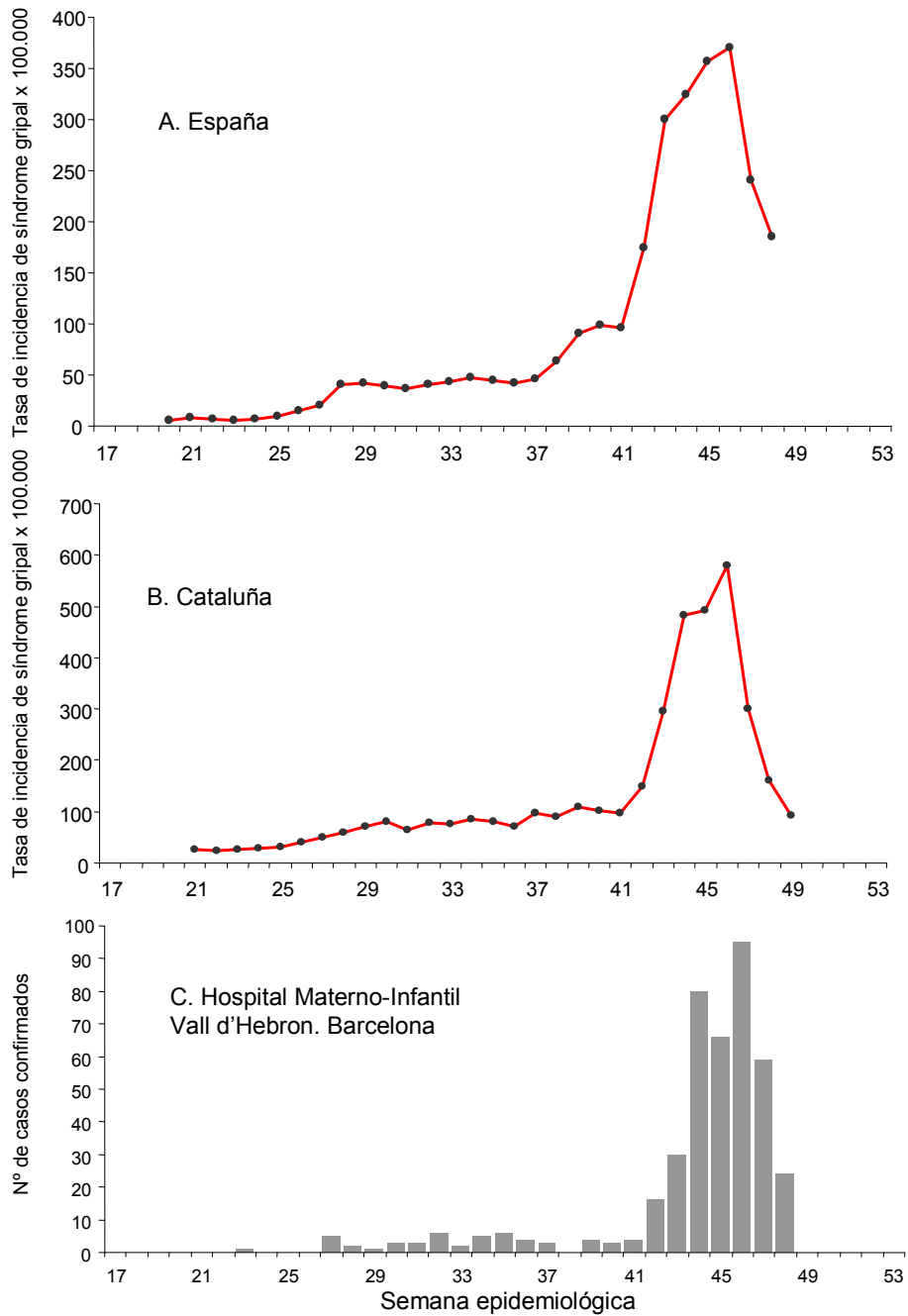


Figura 2. Evolución de la tasa de incidencia de síndrome gripal en España (A) y en Cataluña (B), y del número de casos confirmados en el Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona (C), del 11 de mayo al 5 de diciembre de 2009 (semanas 20 a 49).

Figura 3. Tasa de incidencia de síndromes gripales y número de aislamientos de virus de la gripe A y B en Cataluña. Red de médicos centinela (semanas epidemiológicas 21 (2009) - 2 (2010)).

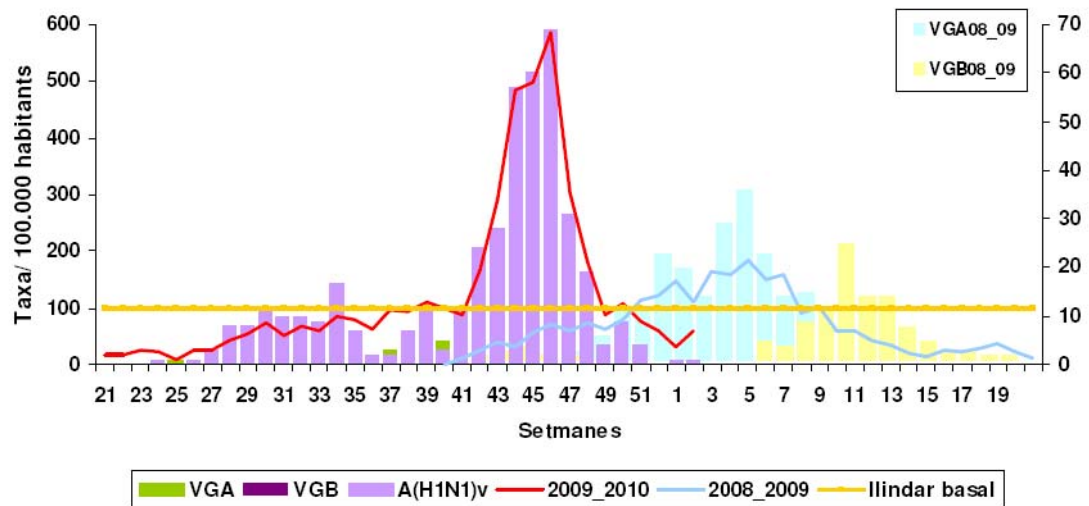


Figura 4. Reino Unido. Tasa de visitas por síndrome gripal por 100.000 habitantes, según grupo de edad. Consultas de Medicina General. (19 al 25 de julio de 2009, semana 29). En: Qsurveillance, UK.

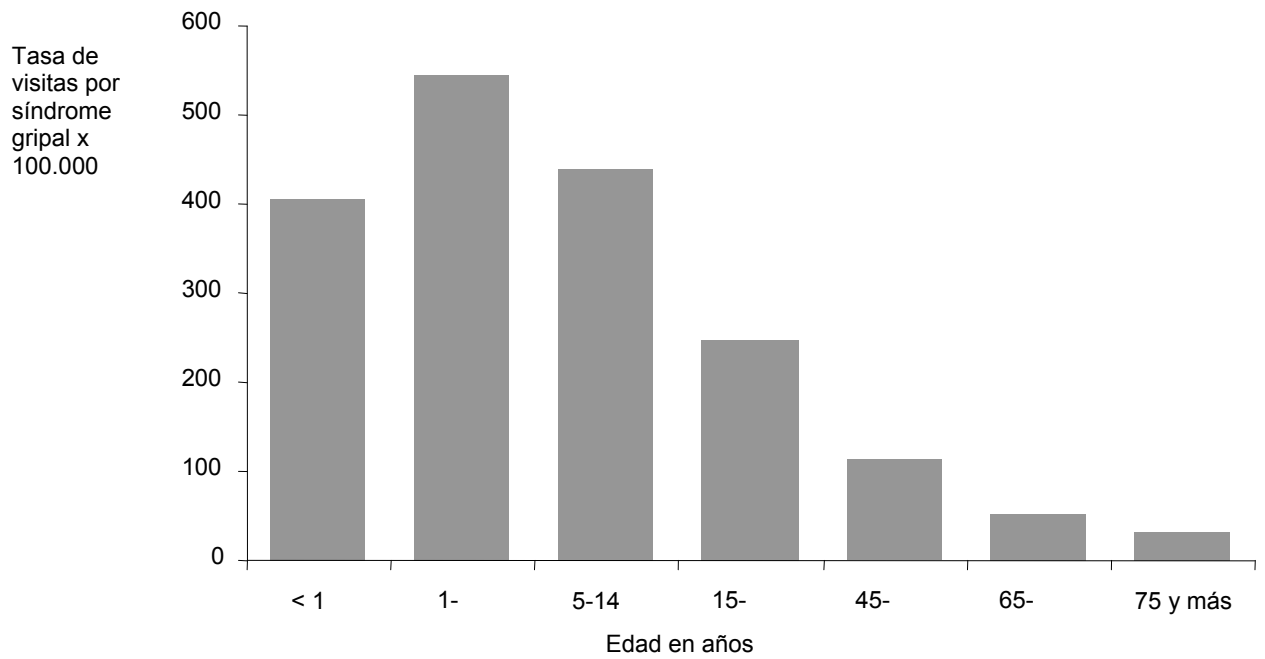
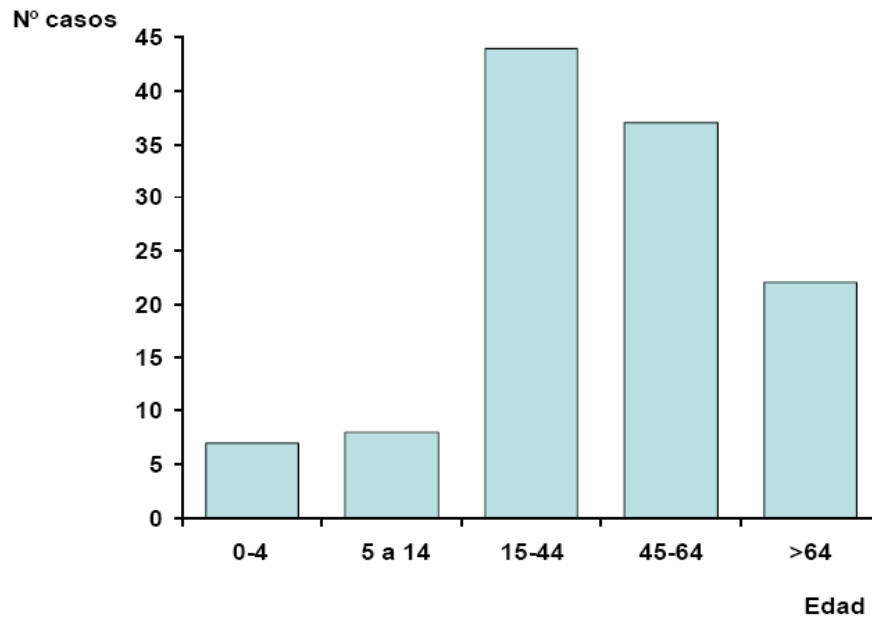


Figura 5. Distribución por grupos de edad de los casos fallecidos por gripe A (H1N1) 2009 en España (abril-diciembre, 2009)



Bibliografía

1. U.S. Department of Health and Human Services. Assessment of the 2009 Influenza A (H1N1) pandemic on selected countries in the southern hemisphere: Argentina, Australia, Chile, New Zealand and Uruguay. Madrid [Accedido 10-11-2009]. Disponible en: <http://www.flu.gov/professional/global/southhemisphere.html>.
2. Ministerio de Sanidad y Política Social. Casos humanos de gripe por virus pandémico (H1N1) 2009. Análisis descriptivo de los casos fallecidos en España. En: http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/informacionFallecidosH1N1_091201.pdf
3. WHO. WHO Guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. 20 August 2009. En: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html
4. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Pla d'actuació a Catalunya enfront d'una infecció pel virus pandèmic (H1N1) 2009. 23 desembre 2009. En: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir438/gr27042009.pdf>
5. CDC. Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection: United States, April-August 2009. MMWR 2009;58:941-947.
6. Libster R, Bugna J, Coviello S, Hijano DR, Dunaiewsky M, Reynoso N et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. N Engl J Med 2010;362:45-55.
7. O'Riordan S, Barton M, Yau Y, Read SE, Allen U, Tran D. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. CMAJ 2009. DOI:10.1503/cmaj.091724.
8. European Medicines Agency. Pandemic influenza A (H1N1)v vaccines authorised via the core dossier procedure. Explanatory note on scientific considerations regarding the licensing of pandemic A (H1N1)v vaccines. 24 september 2009. En: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/60825909en.pdf>
9. Johansen K, Nicoll A, Ciancio BC, Kramarz P. Pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccines in the European Union. Eurosurveillance 2009;14(41):19361.
10. WHO. Safety of pandemic vaccines. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 16. En: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20091119/en/index.html

