



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Epidemiología de la gripe A (H1N1) en el mundo y en España

Josep Vaqué Rafart

Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Epidemiología de la gripe
Virus influenza A (H1N1) 2009
Diseminación de la gripe
Tasas de ataque de la gripe
Tasa de letalidad de la gripe

El 11 de junio de 2009, la Organización Mundial de la Salud declaró establecida la situación de pandemia debida a un nuevo virus influenza A (H1N1) de origen porcino. El virus empezó a producir casos de gripe en el mes de marzo en México, y a partir de mediados de abril en 6 semanas se extendió por todo el mundo.

Su transmisibilidad es ligeramente superior a la de la gripe estacional; en cambio, su patogenicidad y virulencia son bajas. Los grupos más afectados han sido los niños, jóvenes y adultos de menos de 30 años. La mortalidad se ha concentrado en las personas de 20 a 50 años.

La pandemia ha producido en los países de clima templado 2 ondas epidémicas. La primera se desarrolló desde mediados de abril hasta mediados de agosto y afectó, en primer lugar, a México, Estados Unidos y luego a España, Reino Unido, Japón y otros países del hemisferio norte. Unas semanas después, coincidiendo con el inicio de la estación gripal, afectó a los países del hemisferio sur, en especial Argentina, Chile, Australia y Nueva Zelanda, en los que concluyó a finales de septiembre u octubre.

La segunda ola se ha desarrollado en el hemisferio norte, iniciándose a comienzos de septiembre en Estados Unidos y México, y unas semanas más tarde en los países europeos; a mediados de diciembre se ha dado por concluida, aunque la actividad gripal persiste. Esta segunda ola ha sido mucho más intensa que la primera.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Epidemiology of influenza A (H1N1) worldwide and in Spain

ABSTRACT

Keywords:

Influenza epidemiology
Influenza virus A (H1N1) 2009
Influenza dissemination
Influenza attack rates
Case-fatality proportion

On June 11, 2009, the World Health Organization declared an established pandemic due to a new influenza virus A (H1N1) of swine origin. Initial cases were detected in Mexico in March and within 6 weeks the virus had spread worldwide.

The transmissibility of influenza A (H1NA) is slightly higher than that of the seasonal virus, but its pathogenicity and virulence are low. The main target groups of this new virus have been children and young adults under 30 years old. Mortality has affected mainly persons aged between 20 and 50 years old. In areas with temperate climates, two epidemic waves have occurred. The first one, from mid-April to mid-August, affected Mexico, the United States and, consecutively, Spain, England, Japan, and other countries in the northern hemisphere. A few weeks later, coinciding with the beginning of the influenza season, the H1N1 epidemic started in the southern hemisphere countries, especially Argentina, Chile, Australia and New Zealand; in these countries, the epidemic finished at the end of September or October.

The second wave affected the northern hemisphere, starting in the United States and Mexico at the beginning of September, and a few weeks later in European countries. In mid-December, this wave was considered to have ended, although some influenza activity persists. The intensity of this second wave was higher compared to the first one.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La gripe presenta la forma estacional que en los países de clima templado de ambos hemisferios aparece cada año en otoño e invierno, y además la forma pandémica, que aparece raramente, aproximadamente cada 40 años, y que puede generar una notable morbilidad y mortalidad en la población.

En el siglo xx ocurrieron 3 pandemias. La de 1918 o gripe española, causada por el virus influenza A (H1N1), que produjo 3 notables olas pandémicas, la primera, en los meses de mayo-junio, la segunda, de elevada letalidad, en septiembre-diciembre y la tercera, en febrero-abril de 1919, y ocasionó la muerte de unos 50 millones de personas, que en España fueron 260.000. La pandemia de 1957 o gripe asiática, por el virus H2N2, que produjo 2 olas, una en los meses de septiembre-noviembre y otra en enero-febrero de 1958; la primera tuvo una expresión clínica leve y la segunda mayor gravedad aunque sin llegar a la de 1918; produjo la muerte de 4-5 millones de personas. La pandemia de 1968 o gripe de Hong Kong, por el subtipo H3N2, que evolucionó según 2 olas de afectación moderada: la primera en los meses de febrero-marzo y la segunda en diciembre-enero de 1969; produjo la muerte de 1 millón de personas¹.

El 11 de junio de 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró establecida la situación de pandemia, producida por un nuevo virus influenza A (H1N1) de origen porcino². Cabe atribuir esta declaración a 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 6 países³. El virus había empezado a producir casos de gripe en el mes de marzo en México⁴, y a partir de mediados de abril se extendió por todo el mundo.

La pandemia, hasta el momento actual, ha producido 2 ondas epidémicas. La primera se desarrolló desde mediados de abril hasta mediados de agosto, y afectó en primer a lugar a México, Estados Unidos y luego a España, Reino Unido, Japón y otros países del hemisferio norte. 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 segunda ola se ha desarrollado en el hemisferio norte, iniciándose a comienzos de septiembre en Estados Unidos y México, y unas 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 algunos⁵. Esta segunda ola ha sido mucho más intensa que la primera.

Al efectuar la declaración de pandemia, la OMS señaló que la nueva gripe tenía un carácter moderado, pues la mayoría de los pacientes presentaba síntomas leves y se recuperaba de forma rápida y completa². La experiencia internacional adquirida desde entonces ha permitido corroborar que las características clínicas son similares a las de la gripe estacional, siendo su letalidad inferior, aunque determinadas características epidemiológicas son claramente diferentes.

En el presente artículo se revisa la composición del nuevo virus H1N1, su diseminación mundial, la afectación de los países en las 2 olas pandémicas, y las principales características epidemiológicas de la infección.

En la interpretación de las figuras debe tenerse en cuenta que los casos confirmados por el laboratorio representan una pequeña fracción del total de casos clínicos, pues en la mayoría de los países sólo se realizan las pruebas analíticas a los casos graves u hospitalizados, y todo ello en función de las disponibilidades técnicas. Hasta finales de julio los países notificaban periódicamente a la OMS los casos confirmados, luego dejaron de hacerlo en vista de que ello no proporcionaba una información adecuada sobre la incidencia real de la infección. La tasa semanal de incidencia de síndrome gripal en España se determina mediante el sistema de médicos centinela; en otros países se usan otros sistemas, por lo que los resultados de las distin-

tas figuras que se incluyen no son estrictamente comparables. Por otro lado, si bien en el período contemplado en el presente artículo los casos de síndrome gripal deben ser atribuidos de forma principal a la gripe por el virus A (H1N1), podrían haber sido producidos por otros patógenos.

El nuevo virus A (H1N1) de 2009

En los días 28 y 30 de marzo de 2009, un niño y una niña de 9 y 10 años, que residían en el sur de California, empezaron a presentar síntomas de un cuadro gripal que tuvo un carácter leve. En las muestras respiratorias se detectó un nuevo virus influenza A (H1N1), de origen porcino. El 17 de abril, el gobierno de Estados Unidos comunicó este hallazgo a la OMS. Los niños no habían tenido contacto con cerdos, vivían en localidades distintas y no poseían ningún vínculo epidemiológico común. Algunos familiares de los niños también presentaron síntomas de gripe, pero no se les tomaron muestras. Ante la ausencia de exposición a cerdos, se sospechó que la infección se debía a la existencia de transmisión viral, de persona a persona, en la zona⁶.

Se observó que la composición de los segmentos genéticos del nuevo virus era muy distinta a la de los virus porcinos circulantes y a la de los virus porcinos o humanos identificados hasta el momento, si bien dichos segmentos procedían de linajes porcinos conocidos⁷.

Los cerdos poseen los siguientes linajes o subtipos de virus influenza A: H1N1, H1N2 y H3N2, de los que circulan variantes menores y cepas reordenadas. En Estados Unidos, en el año 1918, a los pocos meses de la eclosión de la pandemia de gripe llamada española, el nuevo virus A (H1N1) de origen aviar, causante de ésta, pasó al cerdo, donde circuló de forma antigénicamente estable entre los años treinta y noventa del siglo pasado, produciendo la "gripe porcina clásica" o endémica. Esta cepa, en los años 1997-1998 se reordenó con el virus humano H3N2 que circulaba desde 1968, y con un virus influenza aviar de subtipo desconocido; de todo ello, resultó un virus con una reordenación triple: porcina, humana y aviar (fig. 1), que desde entonces circula en los cerdos de Norteamérica junto a la cepa clásica. Posteriormente, el virus reordenado ha efectuado otras reordenaciones con el virus clásico produciendo nuevas cepas con reordenaciones triples⁷⁻⁹.

En Europa, la cepa porcina clásica se detectó ocasionalmente en los años cincuenta, y de forma extensa desde 1976, debido seguramente a introducciones a partir de cerdos importados de Estados Unidos. Alrededor del año 1979 dejó de circular al ser desplazado por un virus de probable origen aviar, que se adaptó plenamente a la transmisión porcina, y que desde entonces circula en los cerdos de Europa y Asia, constituyendo la cepa porcina de Eurasia (fig. 1), que no ha sido detectado fuera de dichos continentes. Los segmentos genéticos de este virus son filogenéticamente distintos a los del virus porcino clásico americano⁷⁻⁹.

El virus porcino A (H1N1), responsable de la pandemia de 2009, es el resultado de una recombinación entre el referido virus porcino americano reordenado de 1997-1998 y el virus porcino de Eurasia (fig. 1). La estructura de segmentos genéticos del nuevo virus nunca había sido observada antes; así:

- Los segmentos HA, NP y NS proceden del virus clásico que fueron incorporados al virus porcino norteamericano con reordenación triple.
- Los segmentos NA y M proceden del virus porcino de Eurasia.
- El complejo de la polimerasa, formado por los segmentos PB1, PB2 y PA, procede del virus porcino con reordenación triple: el primero tuvo origen en el virus humano H3N2, emergido en 1968, y los otros 2 origen aviar.

En resumen, el nuevo virus contiene 5 segmentos de origen porcino (HA, NA, NP, NS y M), 2 aviares (PB2 y PA) y 1 humano (PB1)⁷⁻⁹.

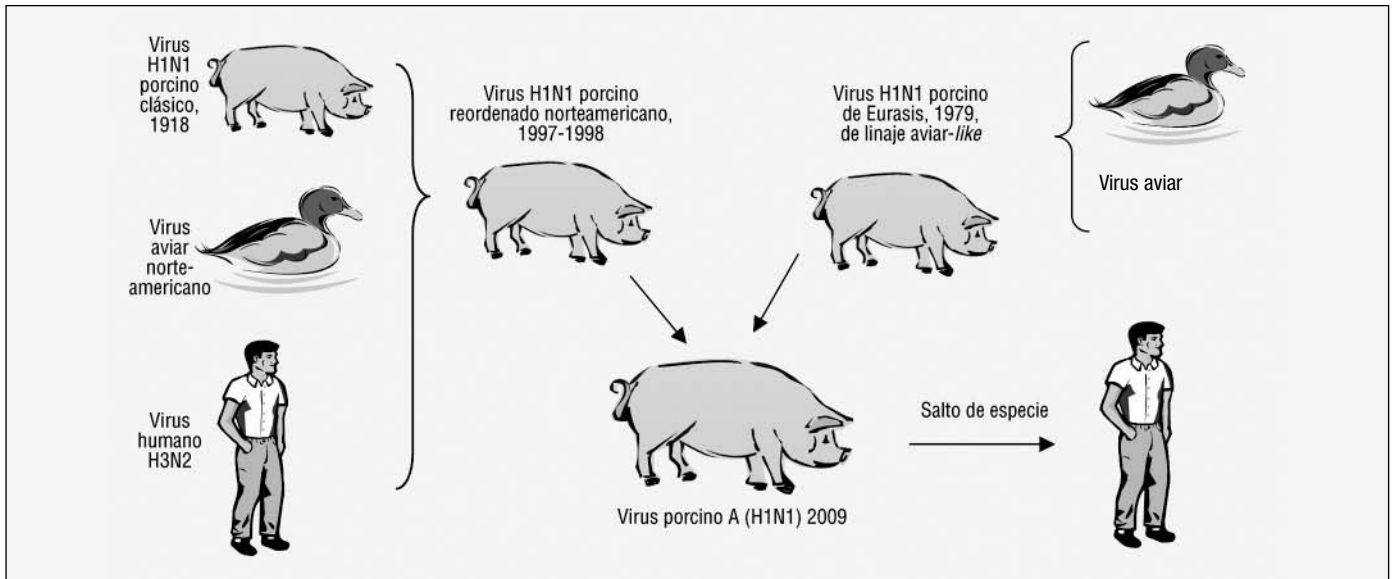


Figura 1. Génesis del virus influenza porcino A (H1N1) 2009.

Debe destacarse que, debido a la escasa deriva antigénica que tiene lugar en el cerdo a lo largo del tiempo, la hemaglutinina (HA) del virus porcino clásico ha permanecido antigénicamente estable durante decenios; en cambio, la HA del virus H1N1 estacional humano ha registrado una acentuada deriva. Es decir, 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; según ésta, la HA de la pandemia del año 1918 habría reaparecido, vehiculizada por el cerdo, para afectar de nuevo al ser humano⁸.

Además, cabe comentar 2 novedades conceptuales sobre el nuevo virus pandémico: primera, la HA de las 3 anteriores pandemias tuvo origen aviar, pues procedía del reservorio natural de los virus influenza formado por las aves salvajes; en cambio, la del presente tiene un origen porcino; segunda, las 3 anteriores pandemias fueron producidas por la emergencia de nuevos subtipos de virus influenza A, concretamente los subtipos H1N1, H2N2 y H3N2; en cambio, la presente ha sido generada por una variante o nueva cepa de un subtipo largamente conocido; es decir, no se debe a la introducción de ningún nuevo subtipo. Por todo ello, puede decirse que la eclosión del nuevo virus H1N1 de 2009 ha supuesto destacados cambios respecto a las tesis vigentes acerca de los mecanismos de generación de las pandemias.

No se conoce el sitio donde se produjo la reordenación entre el virus porcino norteamericano y el de Eurasia. Para Smith et al⁸ ocurrió hace pocos años; en cambio, el salto de especie a los humanos debió suceder pocos meses antes de detectarse los primeros casos. La identidad genética de los aislados virales iniciales es muy elevada (99,9%); por ello se consideró muy probable que el salto al hombre ocurriera en un solo evento. Otro aspecto a destacar del nuevo virus es que no posee ninguna de las características moleculares conocidas que confieren un incremento de la transmisibilidad o de la patogenicidad, como las observadas, por ejemplo, en el virus aviar A (H5N1)⁷⁻⁹.

Diseminación viral

En la fase final de la temporada gripal, a finales de marzo y a inicios de abril, el gobierno de México comunicó a la OMS que había detectado un aumento de los casos de enfermedad respiratoria en diversas áreas del país. También notificó un brote de síndrome gripal

en La Gloria, población de 2.155 habitantes del estado de Veracruz; el 28,5% de sus habitantes había sido afectado, si bien no hubo casos graves ni muertes. Ante notificaciones de brotes de neumonía de evolución rápida, el 17 de abril el Ministerio de Salud intensificó en todo el país la vigilancia de la enfermedad respiratoria aguda y la neumonía. En esta misma fecha, según hemos comentado, el gobierno de Estados Unidos comunicó a la OMS la detección del nuevo virus en 2 niños del sur de California. En fecha de 24 de abril se notificaron 4 casos en California y 2 en Texas, en los que se confirmó el aislamiento del nuevo virus; el virus también había sido identificado en muestras de pacientes procedentes de México. El 24 de abril, la OMS informó que diversos casos de México habían sido confirmados como gripe A (H1N1)¹⁰⁻¹⁴.

El 27 de abril, la OMS elevó el nivel de alerta pandémica de fase 3 a 4, después de verificar la existencia de transmisión interhumana capaz de causar brotes en el ámbito de la comunidad en México y Estados Unidos. El día 28 del mismo mes, Canadá notificó 6 casos confirmados y España 2, mientras que en Estados Unidos los casos eran ya 64; todo ello significaba que la infección se diseminaba rápidamente. El 29 de abril, la OMS elevó la alerta de pandemia a la fase 5¹⁰⁻¹⁴.

La diseminación se produjo de forma rápida e intensa en abril, pues alcanzó la mayor parte de países de Europa, zona este del Mediterráneo y Nueva Zelanda (fig. 2). En sólo 6 semanas, a partir de mediados de abril, el virus se diseminó prácticamente por todo el mundo. Durante el mes de mayo, el virus alcanzó Brasil, Venezuela, Australia, Japón y China, así como muchos países del sudeste de Asia y este de Europa. En junio se extendió ampliamente por Chile y Argentina, y en julio alcanzó diversos países del norte y centro de África.

El 11 de junio, la OMS elevó la fase de alerta de pandemia, de la 5 a la 6, o de pandemia establecida, tras verificar la existencia de transmisión comunitaria abierta en México, Estados Unidos, Canadá, Chile, Australia y Reino Unido². En todos estos países, era imposible definir las cadenas de propagación interhumana, hecho que señalaba la existencia de diseminación activa en la población.

Primera ola de la pandemia

En los países del hemisferio norte se inició a mediados de abril y duró hasta mediados de agosto. En los países del hemisferio sur se

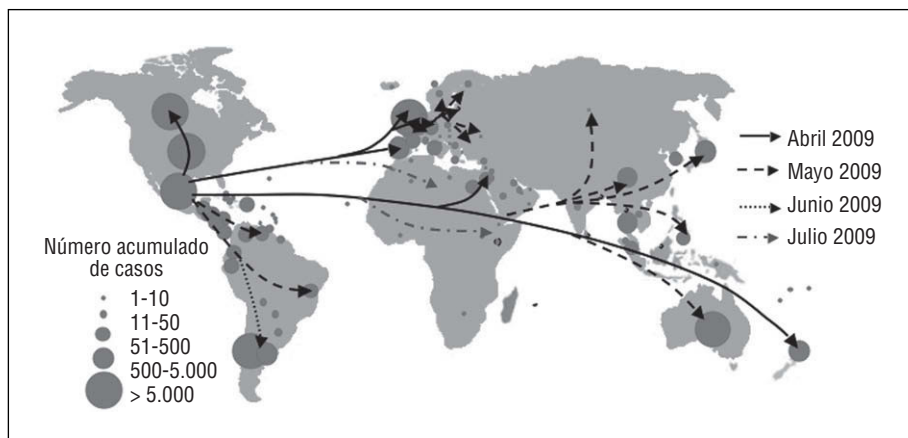


Figura 2. Flujos de diseminación internacional del virus pandémico A (H1N1) de abril a julio de 2009, y número acumulado de casos confirmados por el laboratorio.

inició más tarde, a finales de mayo, y concluyó a finales de septiembre o de octubre, según los países.

En el hemisferio norte se produjo una extensa diseminación del nuevo virus durante la primavera, es decir, fuera de la estación gripal, dando lugar a una extensa morbilidad que, a excepción de algunas zonas de Estados Unidos, México, Canadá y Reino Unido, no alcanzó picos elevados, y tampoco se alcanzaron las cifras de incidencia de la infección que más adelante se produjeron en la segunda ola. Así, en la figura 3 referente a los casos confirmados en México, se puede observar que en las 2 primeras fases o curvas iniciales de la figura, correspondientes a la primera ola, la notificación de casos/día fue mucho menor que en la segunda ola¹⁵. En Estados Unidos, el nuevo virus se diseminó en abril de forma intensa aunque heterogénea por muchos estados. En el mes de mayo, se registraron epidemias intensas en muchas ciudades; 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, que es una cifra que puede considerarse muy elevada. A finales de agosto, en Estados Unidos habían sido confirmados 35.829 casos con 522 defunciones, mientras que en México fueron 22.363 y 299, respectivamente. Estados Unidos 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^{11,16-19}.

En Europa, Alemania es el país que notificó más casos, seguido de Reino Unido; a notable distancia figuraron Portugal, Italia, España, Países Bajos, Francia y Grecia. Reino Unido es el país que ha tenido mayor afectación, con extensas epidemias en múltiples zonas y destacados brotes en escuelas²⁰⁻²³. 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 la figura 4, referente a la incidencia de síndrome gripal durante la primera ola en Reino Unido, se puede observar que tras unas semanas con niveles bajos, en la semana 25 se inició una fuerte subida que rápidamente, en la semana 29, alcanzó el pico máximo, a partir del cual se registró un fuerte descenso, si bien los casos persistieron hasta finales de agosto. En esta figura llama la atención la marcada oleada central, que tuvo una duración de 6 semanas. En Reino Unido los grupos con mayores tasas de síndrome gripal han sido los jóvenes (fig. 5)²¹⁻²³, hecho que constituye el patrón específico de las pandemias de gripe y que en la presente se ha registrado en todos los países afectados.

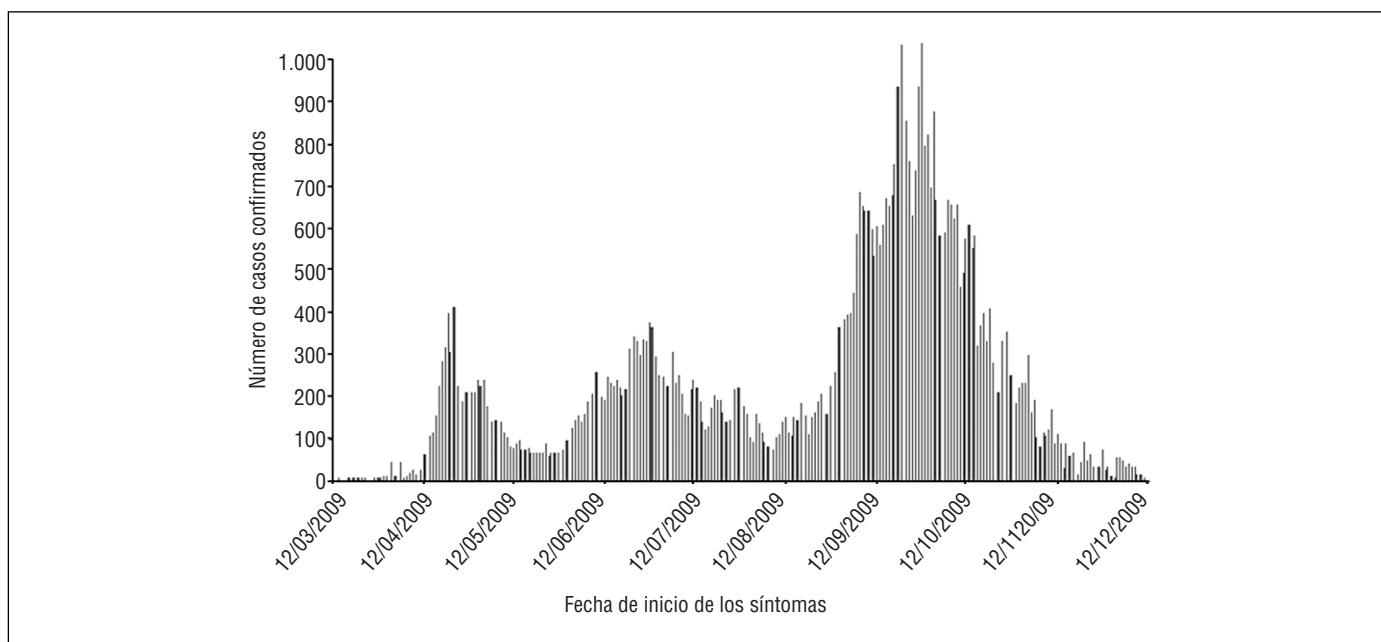


Figura 3. México. Curva epidémica de los casos confirmados por el laboratorio de infecciones por el nuevo virus influenza A (H1N1), según la fecha del inicio de los síntomas. Total: 67.221 casos confirmados. De 12 de marzo a 12 de diciembre de 2009 (semanas epidemiológicas 10 a 49). Fuente: Ministerio de Salud, México¹⁵.

Figura 4. Reino Unido. Primera ola de la pandemia. Línea evolutiva de la tasa semanal de incidencia de síndrome gripal, de 5 de abril a 19 de septiembre de 2009 (semanas 14 a 37), y evolución de la tasa media en el período 1999-2008 (trazo discontinuo). Fuente: Health Protection Agency, UK²¹.

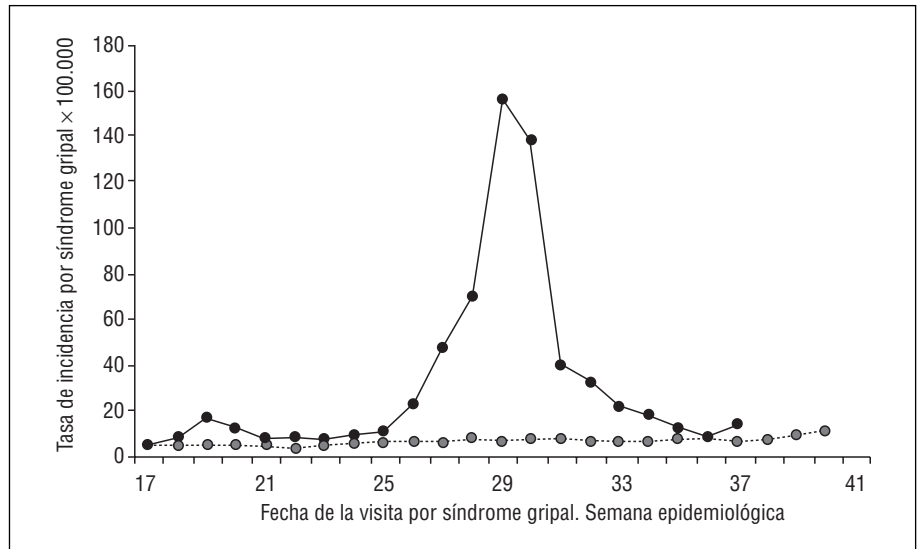
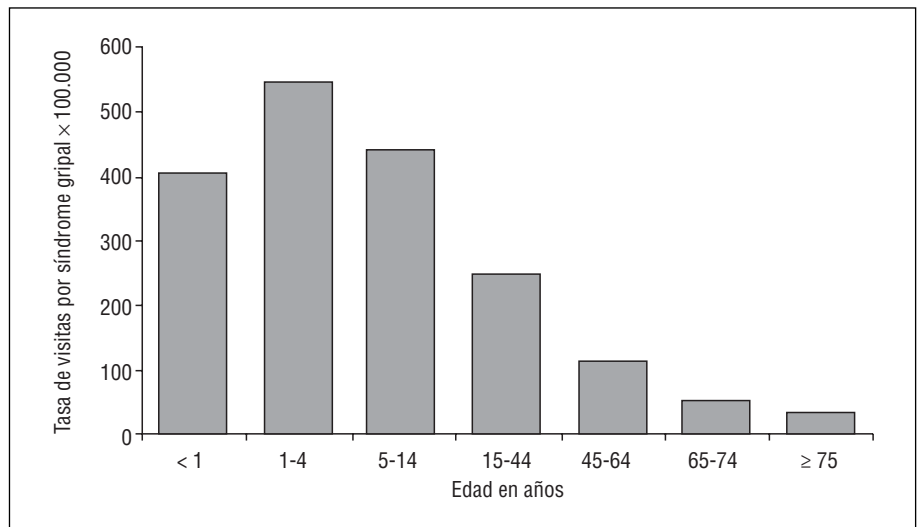


Figura 5. Reino Unido. Tasa de visitas por síndrome gripal por 100.000 habitantes. Consultas de medicina general. Según grupos de edad. Del 19 al 25 de julio de 2009 (semana 29). Fuente: Qsurveillance, UK²³.



En España hubo una importante entrada de viajeros infectados en abril, en general procedentes de México, que produjo una limitada transmisión secundaria, seguramente debida a que los casos fueron rápidamente aislados y a que tuvieron escasos contactos (primera curva epidémica de la figura 6). Luego, desde mediados de mayo se produjo una notable diseminación comunitaria, pues se desarrollaron brotes en colectivos extensos, que tenían una mayor tasa 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 (segunda curva epidémica de la figura 6). En junio, julio y agosto la detección de síndromes gripales experimentó un ligero aumento. En fecha de 23 de julio, España había notificado un total de 1.538 casos confirmados a la OMS²⁴.

Hasta el 24 de septiembre hubo 36 defunciones relacionadas con la gripe H1N1 en España, 72 en Reino Unido y 27 en Francia, con un total de 158 casos en Europa, es decir, la primera oleada tuvo una limitada mortalidad en este continente²⁰.

En el hemisferio sur, la introducción del virus coincidió con el inicio del otoño y de la estación gripal que favoreció el desarrollo de la primera oleada pandémica. En Argentina, el primer caso se detectó en Buenos Aires el 16 de mayo; luego, en este país se produjo una notable oleada epidémica cuyo pico máximo tuvo lugar del 22 al 25

de junio. En Australia, el primer caso fue notificado el 7 de mayo, y en junio se registraron importantes epidemias en los estados de Victoria y Nueva Gales del Sur. A mediados de julio declinaron notablemente los casos en todos los países del hemisferio sur. En la figura 7A se puede observar que en Nueva Zelanda la curva epidémica empezó a aumentar de forma clara en la semana 24 (14-20 de junio) y alcanzó el acmé en la semana 29, a partir de la cual experimentó un fuerte declive, que se atenuó en la semana 31, persistiendo niveles elevados hasta la 41. En Chile, la ola tuvo un aumento muy marcado a partir de la semana 24, el pico máximo se alcanzó un poco antes que en Nueva Zelanda, y el declive fue intenso y precipitado (fig. 7B); la oleada tuvo una duración de 6 semanas, es decir, la mitad de lo que duró en Nueva Zelanda. Según los casos notificados a la OMS, hasta finales de agosto Australia había confirmado 33.228 casos, Chile 12.104, Argentina 7.173 y Nueva Zelanda 3.086. Sin embargo, los casos con síntomas se estimaron en más de 800.000 en Argentina y más de 350.000 en Chile. El número de defunciones fue: Argentina 439, Chile 128, Australia 132 y Nueva Zelanda 26. 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 sanitarios²⁵⁻²⁸.

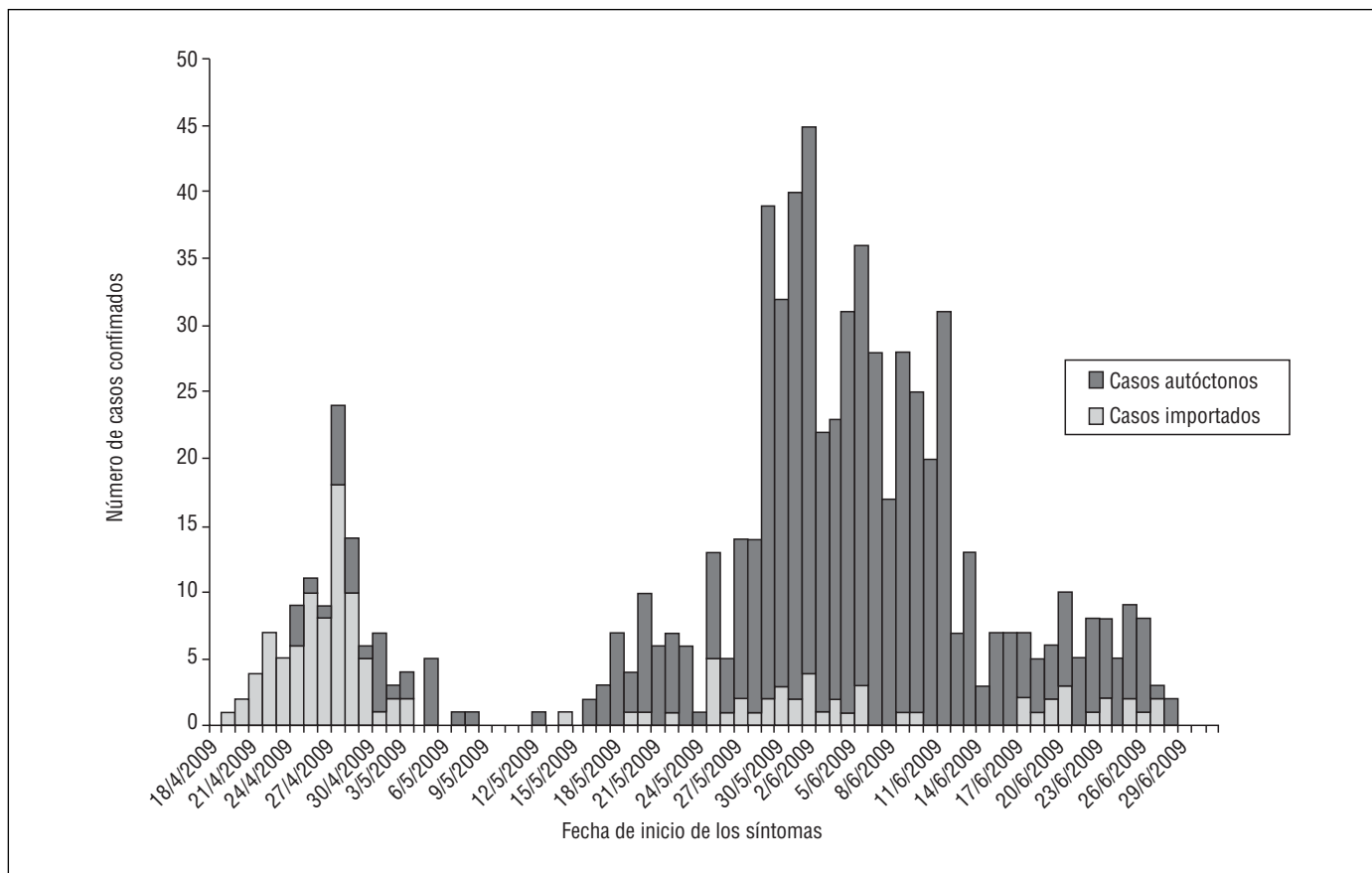


Figura 6. España. Fase inicial de la primera ola. Curva epidémica de los casos confirmados de infección por el nuevo virus influenza A(H1N1), según la fecha de inicio de los síntomas y origen: 737 casos. De 19 de abril a 29 de junio de 2009. Fuente: Ministerio de Sanidad y Política Social²⁴.

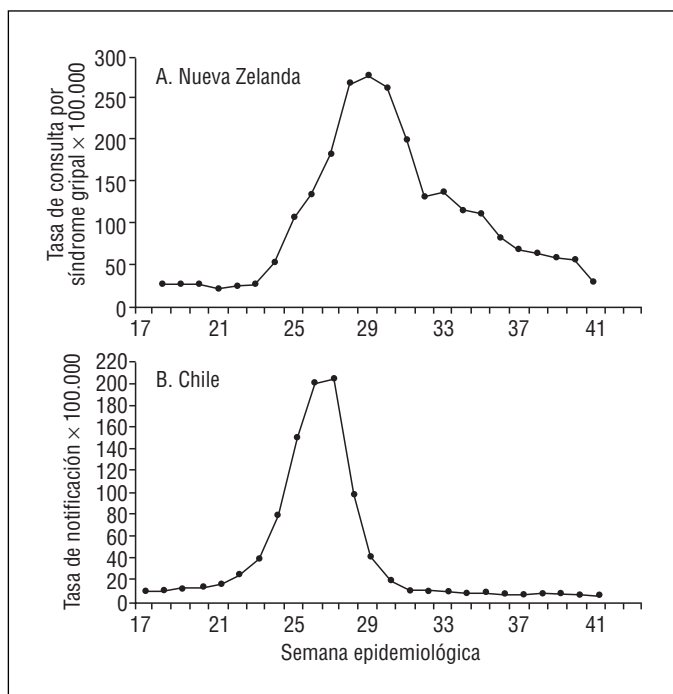


Figura 7. Primera ola. Línea evolutiva de la tasa semanal de incidencia de síndrome gripal, de 26 de abril a 17 de octubre de 2009 (semanas 17 a 41), en Nueva Zelanda (A) y en Chile (B). Fuentes: New Zealand Influenza Weekly Update²⁷ y Ugarte S et al²⁸.

Segunda ola de la pandemia

Se ha desarrollado en el hemisferio norte, iniciándose a comienzos de septiembre en Estados Unidos y México, mientras que en los países europeos empezó unas 3 o 4 semanas más tarde. A mediados de diciembre se ha dado por concluida en la mayor parte de países⁵. Su intensidad ha sido mucho más elevada que la de la primera ola; así, en la figura 3 referida a México puede apreciarse su destacada dimensión con relación a la de la oleada previa¹⁵. Esta ola ha afectado a todos los países que tuvieron casos y brotes en la primera oleada y también a muchos que tuvieron escasa o nula diseminación viral, como Ucrania, Vietnam y otros; muy pocos países del hemisferio no se han visto afectados. La oleada ha sido particularmente intensa en Ucrania^{5,20}. 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 la figura 8A, referida a la evolución de la pandemia en España, puede observarse la muy elevada tasa de incidencia de síndrome gripal producida a partir de la semana 41 (11-17 de octubre)²⁹; de hecho, la subida empezó a partir de la semana 38, tras el inicio de la actividad escolar. La figura 8B, referida a Cataluña, refleja un evolución similar, aunque se alcanzaron tasas más elevadas³⁰. En la figura 8C se observa que el primer caso atendido en un hospital infantil de Barcelona tuvo lugar el 6 de junio; además, la carga asistencial de la primera oleada fue muy reducida y la segunda ola comenzó de forma abrupta en la semana 42; luego tuvo un acentuado declive a partir de la 47 (22-28 de noviembre); ello refleja que en una extensa área sanitaria de Barcelona, la primera oleada comportó una baja carga asis-

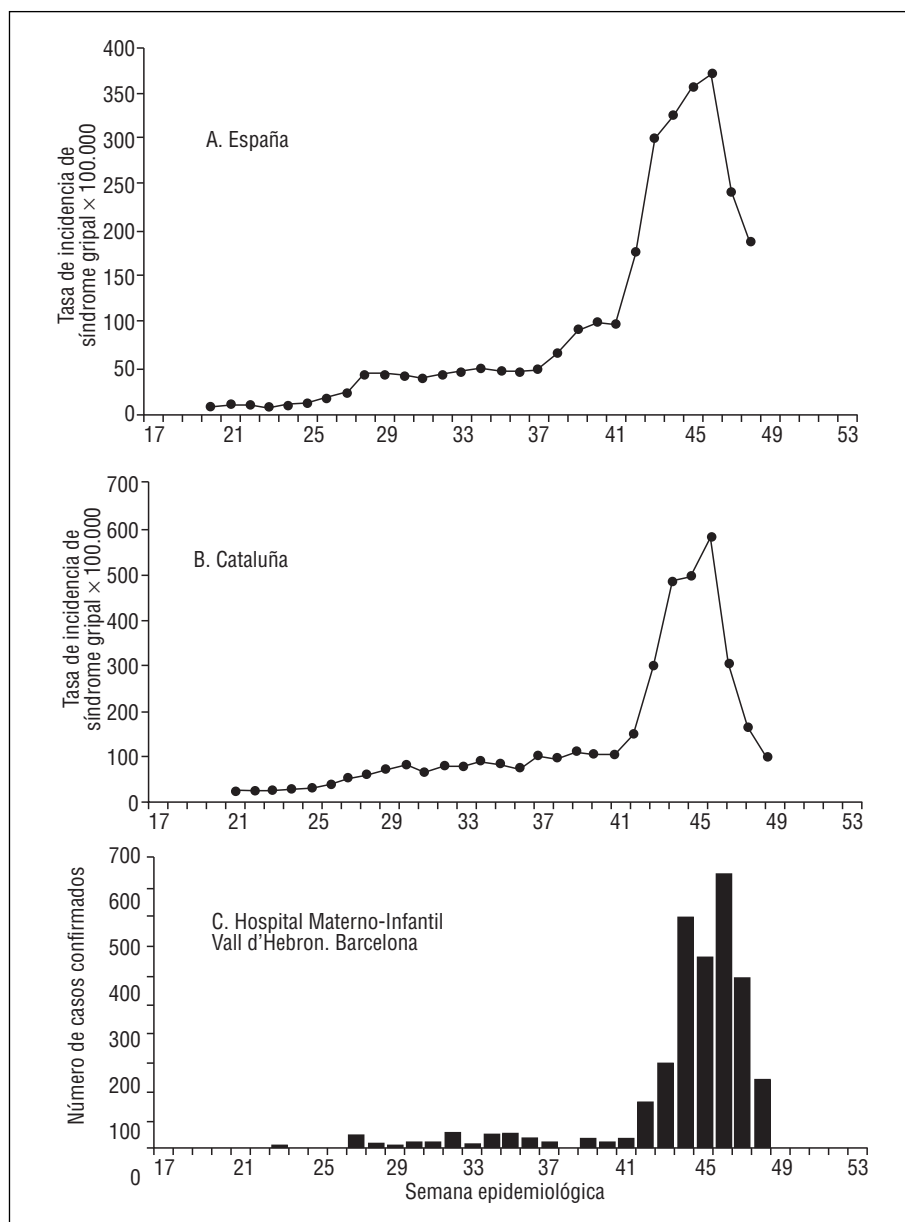


Figura 8. Evolución de la tasa de incidencia de síndrome gripal en España (A) y en Cataluña (B), y del número de casos confirmados en el Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona (C), del 11 de mayo al 5 de diciembre de 2009 (semanas 20 a 49). Fuente: Citas 29-31.

tencial, al contrario que la segunda³¹. Si se sitúan los datos de la figura 6 dentro de la 8, puede deducirse que en España la primera ola tuvo una magnitud muy reducida respecto a la segunda.

La afectación gripal ha sido gráficamente heterogénea y de diferente intensidad en prácticamente todos los países. Por ejemplo, en España la segunda ola se inició a mediados de octubre en 2 comunidades autónomas, Galicia y País Vasco; el día 28 eran 4; el 4 de noviembre se hallaban afectadas más de la mitad, y el día 25 todas. En la semana del 8 al 14 de noviembre se alcanzó una incidencia media de 359,9 casos por 100.000 habitantes³². Respecto al declive, el 10 de diciembre había 10 comunidades autónomas con niveles epidémicos, y el día 17 solamente 3^{29,33}.

Características epidemiológicas

Edad de los casos. La figura 5 muestra el patrón habitual de afectación según edades en la gripe pandémica: los menores de 15 años han presentado las tasas más elevadas de visitas médicas por síndrome gripal; esta figura corresponde al pico más alto de la primera ola

en Reino Unido²¹; por este motivo las tasas son muy elevadas. La figura 9, referente a los casos confirmados acumulados durante el curso de la pandemia en México, muestra que la mayor frecuencia corresponde a las personas de menos de 30 años¹⁵; sin embargo, en ella los niños y jóvenes se hallan infraestimados debido a que, en general, presentan un cuadro gripal sin complicaciones y la figura se refiere sólo a los casos graves u hospitalizados; por ello, la distribución de frecuencias es diferente a la de la figura anterior. Ambas figuras muestran que las personas de más de 60 años son las que han tenido una menor tasa o frecuencia de gripe.

Razón varón/mujer. El nuevo virus ha afectado por igual a ambos sexos^{13,16}.

Tasa de ataque clínica. En el brote ocurrido en la población de La Gloria fue del 28,5%, según el Centers for Disease Control (CDC)³⁴, si bien Fraser et al apreciaron una tasa del 61% en los menores de 15 años y del 29% en los de más edad³⁵. Un brote sucedido en una escuela de Nueva York ocasionó síntomas en el 33% de los alumnos y en el

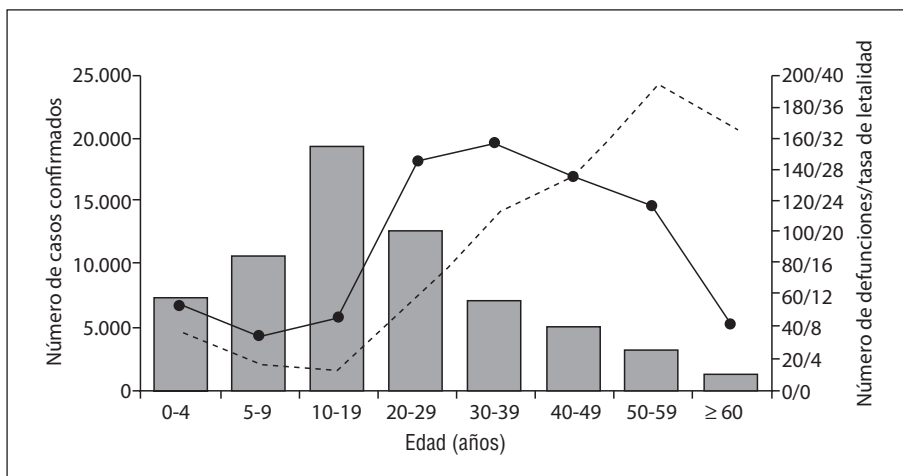


Figura 9. México. Casos confirmados de infección por el nuevo virus influenza A (H1N1), defunciones y tasa de letalidad, según grupos de edad. Desde el inicio de la pandemia hasta el 9 de diciembre de 2009: 66.415 casos confirmados y 733 defunciones. Rectángulos: número de casos; línea continua: número de defunciones; línea discontinua: tasa de letalidad. Fuente: Ministerio de Salud, México¹⁵.

11% de los profesores¹⁷; en otro brote sucedido en Toulouse, dichas tasas fueron, respectivamente, del 60 y 25%³⁶. En el análisis de datos acumulados de la pandemia en Estados Unidos 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 años³⁷. Es decir, las tasas de ataque en los jóvenes, ya sea en brotes o en la comunidad, han sido mucho más elevadas que en los adultos y los mayores, y las tasas registradas en Estados Unidos pueden considerarse elevadas para una pandemia todavía en fase evolutiva.

Tasa de ataque serológica. Los resultados de los primeros estudios serológicos realizados en Reino Unido, han mostrado una tasa del 15% en los menores de 15 años. En el área de Londres y West Midlands la tasa en los menores de 15 años ha sido del 25% y en los de 15-24 años del 21%. Como las extrapolaciones procedentes del sistema de vigilancia de los síndromes gripales en Reino Unido indicaban una tasa de ataque clínica del 6,5%, se supone que la diferencia respecto a la tasa serológica corresponde a casos silentes. O sea, en Reino Unido la pandemia ha afectado a una notable proporción de la población y gran parte de las infecciones no han producido manifestaciones clínicas²¹.

Tasa de ataque intrafamiliar. La OMS ha señalado que se halla entre el 22 y el 33%, por lo que sería superior a la de la gripe estacional, situada entre el 5 y el 15%³⁸, pero en estudios realizados en Japón y Reino Unido se han obtenido valores del 7,6 y el 15%, respectivamente^{39,40}. Es decir, la tasa observada parece tener un valor más bajo que la estimada por la OMS, aunque sigue siendo superior a la de la gripe estacional, lo que indica una destacada transmisión cuando un caso penetra en un hogar con susceptibles.

Período de incubación. En un reciente trabajo se ha estimado un valor de 4,3 días, con un intervalo de confianza (IC) del 95% de 2,6-6,6⁴¹. Según un informe de la OMS, su mediana es de 3-4 días, habiéndose observado rangos de 1-5 días en España, 4-6 días en Reino Unido y 2-7 días en Estados Unidos¹³. Como el período de incubación de la gripe estacional es de 2 días, con un recorrido de 1-4⁴², el de la presente infección es moderadamente más largo.

Período de transmisibilidad. Se ha estimado en 3,38 días, con un IC del 95% de 2,06-4,69⁴¹; este valor se halla dentro del rango del de la gripe estacional, que se sitúa entre 3 y 5 días⁴². Por lo tanto, la duración de la transmisibilidad sería bastante similar al de la gripe estacional, si bien convendría disponer de más valoraciones.

Número básico de transmisión, R_0 . Se han realizado múltiples estimaciones. Según un informe de la OMS, el valor más probable es de 1,2-1,7, que puede variar según los contextos⁴³. En el brote de La Gloria, Fraser et al estimaron un valor de 1,58, con un IC del 95% de 1,34-2,04³⁵. En los datos generales de México se han calculado valores de entre 2,2 y 3,1⁴⁴; en Japón de 2,3⁴⁵, en Canadá de 1,31⁴¹, y en Estados Unidos de 1,7-1,8⁴⁶. Estos datos señalan una transmisibilidad ligeramente superior a la de la gripe estacional y similar a la de las anteriores pandemias⁴⁷.

Tiempo de generación. Se han estimado valores de 4-5 y 2,5-3 días^{41,43} y Fraser et al calcularon un valor de 1,91 días en el brote de La Gloria, con un IC del 95% de 1,30-2,70³⁵. Por la rapidez con que se propaga la infección, parece más verosímil el valor más corto; en todo caso, es un parámetro que se halla pendiente de obtener nuevas valoraciones.

Patogenicidad. Según el CDC, en Estados Unidos las personas de 65 y más años han presentado la mayor tasa de hospitalización, con una cifra de 5,2 por 1.000 personas con síntomas de gripe, en los menores de 17 años ha sido de 4,4 y en los adultos de 4,5³⁷. Por lo tanto, la probabilidad de ingreso hospitalario ha sido ligeramente superior en los mayores respecto a los jóvenes y los adultos. Por otro lado, se han publicado múltiples estimaciones del porcentaje de personas que, habiendo acudido a un médico o a un hospital por presentar síntomas de gripe, han requerido ser hospitalizadas. Una estimación inicial de la OMS obtuvo una cifra del 2-5% en Estados Unidos y del 6% en México⁴⁸. En una evaluación posterior, Garske et al⁴⁹ estimaron cifras del 8,9% en Estados Unidos, el 9,2% en Canadá y el 3,4% en Reino Unido; otra estimación de Canadá ha señalado un valor de 4,5%⁴¹. Estos porcentajes pueden considerarse elevados con relación a los de la gripe estacional y otras infecciones agudas de vías respiratorias, que suele ser inferior al 1%; por ello, puede decirse que la presente gripe suele ser una causa no negligible de ingreso en los pacientes que acuden a las consultas médicas por presentar síntomas.

Tasa de letalidad (porcentaje de muertes sobre el total de enfermos). La figura 9, referente a los casos confirmados en México, muestra 2 hechos importantes y característicos de la presente pandemia¹⁵. En primer lugar, se aprecia que las defunciones se han producido con mayor frecuencia en las personas de 20 a 59 años y, en segundo lugar, que 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 enfermos de 20 a 59 años, y que la letalidad afecta especialmente a los de mayor edad. De forma similar, las cifras aportadas por el CDC³⁷ indican una mortali-

dad 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; es decir, en Estados Unidos se observa también una mayor mortalidad en el grupo de edad intermedio. 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; estas cifras corroboran, en el ámbito poblacional, los datos comentados de México. Según el CDC, la tasa de letalidad es de 0,7-3,2 por 10.000 enfermos, que es muy parecida a la de otros estudios; así, Cohuet et al⁵⁰ la han observado comprendida entre 1/1.000 y 1/10.000 casos, y Donaldson et al⁵¹ entre 1,1 y 6,6 por 10.000. 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%.

Circulación viral. El nuevo virus influenza ha adquirido una circulación predominante de manera que ha desplazado a las cepas estacionales en prácticamente todo el mundo.

Conclusiones

La gripe por el nuevo virus A (H1N1) presenta determinadas características epidemiológicas que señalan su sello pandémico y la diferenciación de la gripe ocasional. Las principales son: su rápida diseminación por todo el mundo; la diseminación en primavera y verano en el hemisferio norte; la concentración de la morbilidad y la mortalidad en determinados grupos de edad, y los cambios introducidos en los virus influenza circulantes.

Sus parámetros epidemiológicos son bastante similares a los de la gripe estacional, con leves diferencias; así, el período de incubación es moderadamente más largo, lo que indica que en el sujeto infectado los síntomas aparecen más tardíamente que en la gripe estacional; el valor de Ro es ligeramente más alto, que señala una ligera mayor transmisibilidad; la patogenicidad, evaluada mediante el porcentaje de enfermos que requieren ser hospitalizados, es notable y, por otro lado, la tasa de letalidad es claramente inferior. Las 2 últimas características indican que, si bien la presente gripe es una causa frecuente de ingreso, suele causar la muerte muy raramente.

Tal como ha ocurrido en las anteriores pandemias, en la presente se ha observado una concentración de las defunciones en el grupo de edad de 20 a 59 años, que sugiere la presencia de cierto grado de inmunidad preexistente en las personas mayores⁵². La mayor tasa de letalidad se ha registrado en las personas de edad más avanzada, que es un hecho común en la gripe estacional y cabe atribuir a la senescencia inmunitaria asociada al envejecimiento.

Llaman la atención las compactas y destacadas ondas pandémicas producidas en diversos países, como Reino Unido, España y Chile (figs. 4, 7B y 8A), que, con una duración más bien corta, de 6-7 semanas, han tenido una intensa subida y un marcado declive. La coincidencia del inicio de la actividad escolar con una disminución de la temperatura y de la humedad ambiental puede haber intervenido en el abrupto inicio de las oleadas. En muchos países, como España, la primera oleada ha mostrado una reducida intensidad, y si se observa el curso evolutivo de la pandemia, solamente destaca la segunda oleada, por lo tanto, puede decirse que a efectos epidemiológicos e incluso históricos, en estos países solamente ha tenido lugar una ola de importancia.

Como la tasa de ataque serológica, de origen natural o bien vacunal, no ha alcanzado valores elevados, por ejemplo, superiores al 35-40%, que impliquen una inmunidad colectiva o de grupo que dificulte la propagación de la infección, es esperable la aparición de más fenomenología epidémica.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol.* 2001;91:572-9.
- WHO. World now at the start of 2009 influenza pandemic. Statement to the press by WHO Director-General Dr. Margaret Chan. 11 June 2009 [consultado 18-06-2009]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html
- WHO. Epidemic and Pandemic Alert and Response. Situation updates. 1 June 2009. Swine influenza - update 42 [consultado 22-06-2009]. Disponible en: <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/updates/en/index.html>
- CDC. Outbreak of swine-origin influenza A(H1N1) virus infection—Mexico, March–April 2009. *MMWR.* 2009;58:467-70.
- WHO. Pandemic (H1N1) 2009 - update 79 [consultado 19-12-2009]. Disponible en: http://www.who.int/csr/don/2009_12_18a/en/index.html
- CDC. Swine influenza A(H1N1) infection in two children—Southern California, March–April 2009. *MMWR.* 2009;58:400-2.
- Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science.* 2009;325:197-201.
- Smith GJD, Vijaykrishna D, Bahl J, Lycett SJ, Worobey M, Pybus OG, et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature.* 2009;459:1122-5.
- Neumann G, Noda T, Kawakoa Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature.* 2009;459:931-9.
- CDC. Update: Infections with a swine-origin influenza A(H1N1) virus—United States and other countries, April 28, 2009. *MMWR.* 2009;58:431-3.
- CDC. Update: Novel influenza A(H1N1) virus infections—Worldwide, May 6, 2009. *MMWR.* 2009;58:454-7.
- WHO. Influenza H1N1. Statement by WHO Director-General Dr Margaret Chan. 29 April 2009 [consultado 18-06-2009]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_20090427/en/index.html
- WHO. New influenza A (H1N1) virus infections: global surveillance summary, May 2009. *WER.* 2009;84:173-84.
- WHO. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: Mexico, update, March–May 2009. *WER.* 2009;84:213-9.
- México. Situación actual de la epidemia, 16 diciembre 2009. Estados Unidos Mexicanos, 2009 [consultado 19-12-2009]. Disponible en: http://portal.salud.gob.mx/contenidos/sala_prensa/sala_prensa_prensa/sala_prensa_boletines.html
- Novel swine-origin influenza A (N1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (N1N1) virus in humans. *N Engl J Med.* 2009;360:2605-15.
- CDC. Swine-origin influenza A(H1N1) virus infections in a school—New York City, April 2009. *MMWR.* 2009;58:470-2.
- México. Situación actual de la epidemia, 3 septiembre 2009. Estados Unidos Mexicanos, 2009 [consultado 10-11-2009]. Disponible en: http://portal.salud.gob.mx/contenidos/sala_prensa/sala_prensa_prensa/sala_prensa_boletines.html
- Reed C, Angulo FJ, Swerdlow DL, Lipsitch M, Meltzer MI, Jernigan D, et al. Estimates of the prevalence of pandemic (H1N1) 2009; United States, April–July 2009. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:2004-7.
- ECDC. ECDC daily update. Pandemic H1N1 2009 (10/09/2009) [consultado 10-11-2009]. Disponible en: [http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Pages/Influenza_A\(H1N1\)_Outbreak.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Pages/Influenza_A(H1N1)_Outbreak.aspx)
- Health Protection Agency. Pandemic (H1N1) 2009 in England: an overview of initial epidemiological findings and implications for the second wave. V3 24 noviembre 2009 [consultado 18-12-2009]. Disponible en: http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1258560552857
- Health Protection Agency. Weekly pandemic flu media update [consultado 18-12-2009]. Disponible en: http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb/HPAwebStandard/HPAweb_C/1259152318661?p=1231252394302
- QSurveillance. Weekly ILLI rate. Week 29 [consultado 22-09-2009]. Disponible en: <http://www.qresearch.org/Public/QSurveillance.aspx>
- España. Ministerio de Sanidad y Política Social. Casos humanos de infección por el nuevo virus de la gripe A(H1N1). Evolución de la infección en España. Datos actualizados a 6 de julio de 2009. Madrid [consultado 10-11-2009]. Disponible en: http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/actualizacion_casos_confirmados_060709_15h.pdf
- 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 [consultado 10-11-2009]. Disponible en: <http://www.flu.gov/professional/global/southernhemisphere.html>
- Australian Government Department of Health and Ageing. Australian influenza surveillance report no. 21: reporting period 26 September–2 October 2009 [consultado 10-11-2009]. Disponible en: <http://www.healthemergency.gov.au>
- New Zealand Influenza Weekly Update [consultado 15-12-2009]. Disponible en: http://www.surv.esr.cri.nz/PDF_surveillance/Virology/FluWeekRpt/2009/FluWeekRpt200950.pdf
- Ugarte S, Arancibia F, Soto R. Influenza A pandemics. Clinical and organizational aspects: The experience in Chile. *Crit Care Med.* 2010;38: Suppl: 1-5.
- España. Ministerio de Sanidad y Política Social. Informe semanal de situación nacional e internacional. Fecha: 17-12-09 [consultado 19-12-2009]. Disponible en: http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/20091217_InformeSituacionNacionalInternacional_SEM49.pdf
- Departament de Salut. Pla d'informació de les infeccions respiratòries agudes a Catalunya. Temporada gripal 2009-2010. Full informatiu núm. 10 (17-12-09) [consultado 19-12-2009]. Disponible en: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2097/spfi.pdf>
- González R, Cebrán R, Tórtola T, Balasso V, Sancosmed M, Rodrigo JA, et al. Risk factors and outcomes among children attended to in a tertiary hospital with pan-

- demic A(H1N1) influenza. Comunicación remitida a ESPID 2010 Paediatric Infectious Diseases Annual Meeting, Nice.
32. España. Ministerio de Sanidad y Política Social. Informe semanal de situación gripe pandémica A(H1N1). Jueves, 19 de noviembre de 2009 [consultado 19-12-2009]. Disponible en: <http://www.msps.es/servCiudadanos/aletras/informesGripeA/091119.htm>
 33. España. Ministerio de Sanidad y Política Social. Informe semanal de situación nacional e internacional. Fecha: 17-12-09 [consultado 19-12-2009]. Disponible en: http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/20091217_InformeSituacionNacionalInternacional_SEM49.pdf
 34. CDC. Update: Novel influenza A(H1N1) virus infection—Mexico, March–May 2009. *MMWR*. 2009;58:585-9.
 35. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van Kerkhove MD, Hollingsworth TD, et al. Pandemic potential of a strain of Influenza A (H1N1): early findings. *Science*. 2009;324:1557-61.
 36. Guinard A, Durand C, Grout L, Schwoebel V. First outbreak of influenza A(H1N1)v without travel history in the Toulouse district, France, June 2009. Abstracts book ESCAIDE 2009, n.º 20090232;14.
 37. CDC Estimates of 2009 H1N1 Influenza cases, hospitalizations and deaths in the United States, April – November 14, 2009 [consultado 17-12-2009]. Disponible en: http://www.cdc.gov/h1n1flu/estimates_2009_h1n1.htm
 38. WHO. Considerations for assessing the severity of an influenza pandemic. *WER*. 2009;84:197-202.
 39. Odaira F, Takahashi H, Toyokawa T, Tsuchihashi Y, Kodama T, Yahata Y, et al. Assessment of secondary attack rate and effectiveness of antiviral prophylaxis among household contacts in an influenza A(H1N1)v outbreak in Kobe, Japan, May–June 2009. *Euro Surveill*. 2009;14(35):pii=19320. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19320>
 40. Kinross P, Marshall G, Carroll K, English P. Transmission of influenza (H1N1) following a point exposure to a confirmed case. Abstract Book ESCAIDE 2009, n.º 2009247;14.
 41. Tuite AR, Greer AL, Whelan M, Winter AL, Lee B, Yan P, et al. Estimated epidemiologic parameters and morbidity associated with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ*. 2009. DOI.10.150/cmaj.091807.
 42. Heyman DL, editor. Control of communicable diseases manual. 19th ed. Washington: American Public Health Association; 2008. p. 317-8.
 43. WHO. Mathematical modelling of the pandemic H1N1 2009. *WER*. 2009;84:341-52.
 44. Boëlle PY, Bernillon P, Desenclos JC. A preliminary estimation of the reproduction ratio for new influenza A(H1N1) from the outbreak in Mexico, March–April 2009. *Eurosurveillance*. 2009;14(19):pii=19205 [consultado 24-06-2009]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19205>
 45. Nishiura H, Castillo-Chávez C, Safan M, Chowell G. Transmission potential of the new influenza A(H1N1) virus and its age-specificity in Japan. *Euro Surveill*. 2009;14(22):pii=19227 [consultado 23-06-2009]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19227>
 46. White LF, Wallinga J, Finelli L, Reed C, Riley S, Lipsitch M, et al. Estimation of the reproductive number and the serial interval in early phase of the 2009 influenza A/H1N1 pandemic in the USA. *Influenza Other Respi Viruses*. 2009;3:267-76.
 47. Chowell G, Miller MA, Viboud C. Seasonal influenza in the United States, France, and Australia: transmission and prospects for control. *Epidemiol Infect*. 2008;136:852-64.
 48. WHO. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries, May 2009. *WER*. 2009;84:185-90.
 49. Garske T, Legrand J, Donnelly CA, Ward H, Cauchemez S, Fraser C, et al. Assessing the severity of the novel influenza A/H1N1 pandemic. *BMJ*. 2009;339:B2840.
 50. Cohuet S, El-Belghiti FA, Barboza P, Baudon C, Chérie-Chaline L, Degail MA, et al. Grippe A(H1N1) 2009: les principaux enseignements à l'échelle mondiale après les six premiers mois de la pandémie. *BEHWEB*. 2009; n.º 3, 10 décembre 2009 [consultado 15-12-2009]. Disponible en: http://www.invs.sante.fr/behweb/2009/03/a-3_1.htm
 51. Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM, Greaves F, Mytton O, Pebody RG, et al. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. *BMJ* 2009;339:b521 [consultado 15-12-2009]. Disponible en: <http://www.bmj.com/cgi/reprint/339/>
 52. Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med*. 2009;36:1945-52.