



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



## Editorial

## Pandemia de influenza A (H1N1) 2009, 6 meses de experiencia

## 2009 pandemic influenza A (H1N1), six months experience

Gustavo Cilla<sup>a,b</sup> y Emilio Pérez-Trallero<sup>a,b,c,\*</sup><sup>a</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Donostia, San Sebastián, España<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Mallorca, España<sup>c</sup> Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad del País Vasco, San Sebastián, España

En el momento de escribir este editorial llevamos algo más de 6 meses inmersos en la primera pandemia gripal del presente siglo debida a la entrada en la especie humana de un nuevo virus influenza A (H1N1) (A[H1N1]v) de origen porcino<sup>1</sup>. En este corto lapso se han despejado numerosas dudas sobre el nuevo virus, sus consecuencias para la salud humana y su impacto en la sociedad. El trabajo sobre la nueva gripe A de Cantero et al<sup>2</sup> es uno de los primeros que, tanto en Medicina Clínica como en otras revistas médicas de prestigio, se está publicando actualmente. En él se refleja la situación que vivieron muchos hospitales de nuestro país durante los primeros meses de la pandemia y se describe la demanda asistencial generada y la organización que se puso en marcha para atenderla en el hospital referido en este estudio. Lo realizado en esos meses prestigia a su institución y da idea de la capacidad de adaptación de nuestro sistema sanitario ante situaciones novedosas.

El temor de la población, derivado de las noticias que diariamente se transmitían sobre la nueva infección, contribuyó a crear una notable demanda de asistencia en los servicios de urgencias de algunos hospitales en un momento en el que surgían numerosos interrogantes en torno a la patogenicidad, la transmisibilidad o la eficacia del tratamiento de la nueva gripe.

En la primavera de 2009, las primeras descripciones de casos de una nueva gripe en México y EE. UU.<sup>3</sup> y la rápida expansión mundial del virus causante, que llevaron a la OMS a declarar el nivel 6 de alerta pandémica (pandemia establecida) en menos de 2 meses desde su descubrimiento<sup>4</sup>, generaron una fuerte inquietud en el ámbito sanitario. Todo ello se vivía con el sobresalto aún por las recientes amenazas pandémicas de los virus causantes del síndrome agudo respiratorio grave (coronavirus SARG) y de la gripe aviaria (influenza A [H5N1]) y con el telón de fondo de la gripe de 1918 y sus trágicas consecuencias<sup>5,6</sup>. Esta gripe, denominada «española», fue además causada por un A(H1N1) del que desciende parcialmente el de la pandemia actual<sup>7</sup>.

A los pocos meses de su aparición se vio que la pandemia de 2009 era menos virulenta de lo inicialmente esperado, lo que

también apoya el trabajo de Cantero et al<sup>2</sup>. La demanda de asistencia por sospecha de gripe en el área de urgencias de este hospital fue elevada, a lo que contribuyó probablemente que, en los primeros meses de pandemia, los servicios hospitalarios de urgencias fueron la principal puerta de acceso de estos pacientes al sistema sanitario. El porcentaje de hospitalización por sospecha de gripe nueva referido en este trabajo fue elevado, propio de aquellos primeros meses de inquietud ante este nuevo fenómeno cuyas consecuencias eran aún desconocidas. La baja utilización de la unidad de cuidados intensivos (UCI) y el escaso porcentaje de neumonías en los pacientes hospitalizados (el 1,1 y el 12,1%, respectivamente) corroboran esta interpretación. Precisamente, la experiencia ganada con la enfermedad en el período en que se realizó este estudio ha permitido que, con posterioridad, las hospitalizaciones se efectúen de modo más restrictivo.

Una característica interesante de esta pandemia es que ha afectado menos a las personas mayores de 60 años que a los menores de esta edad<sup>8–10</sup>. En los adultos, la incidencia de enfermedad grave ha sido más elevada en los de 20–59 años<sup>9,11,12</sup>, a diferencia de lo que ocurre en las epidemias de gripe estacional, en las que los mayores de 60 años presentan la mayor parte de las formas graves de la enfermedad. La menor susceptibilidad de los mayores de 60 años es común a los A(H1N1)v estacionales y pandémico, e indica la existencia de algún tipo de inmunidad residual<sup>8</sup>. La inmunidad residual (cruzada) en los nacidos antes de 1950 se debería a la amplia circulación del subtipo H1N1 en la población humana entre 1918 y la década de 1950 y a la menor deriva ocasionada por acumulación de mutaciones (*drift*) del subtipo H1N1 comparada con la del H3N2. La deriva ha sido todavía más lenta en el A(H1N1) porcino, con origen en el virus de 1918, y donante de la hemaglutinina del actual virus pandémico<sup>7</sup>. Además de reducir la probabilidad de infección, la inmunidad residual podría reducir su gravedad. Aunque, como era de esperar, la mortalidad entre los mayores de 60 años que se hospitalizan es elevada, la incidencia de la infección y de la hospitalización en este grupo de edad es menor<sup>9,12,13</sup>.

A pesar de que la pandemia actual se ha calificado de virulencia «moderada o leve», no hay lugar para la complacencia. El número de pacientes que presentan una descompensación de su enfermedad de base es menor al esperable debido a que en las epidemias de gripe estacional muchos de ellos son mayores de 60 años sin la

Véase contenido relacionado en DOI: 10.1016/j.medcli.2009.10.051

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mikrobiol@terra.es (E. Pérez-Trallero).

inmunidad residual que presentan en la actual pandemia. No obstante, en esta pandemia algunos pacientes, normalmente de menor edad, progresan con rapidez a neumonía y a síndrome de distrés respiratorio agudo<sup>11,13-15</sup>. La transmisibilidad del A(H1N1)v en una población más joven que carece de inmunidad frente a él parece ser mayor que la de la gripe estacional, por lo que es esperable que el número de personas infectadas sea finalmente elevado. De hecho, el virus se ha transmitido rápidamente en una época inhabitual (verano), y la onda epidémica de noviembre ha superado las tasas observadas para la gripe estacional en las 4 últimas temporadas. Por tanto, aunque el riesgo individual de tener una forma complicada de gripe es bajo, el número de pacientes con formas graves de la enfermedad puede ser significativo. En el hemisferio sur, la primera onda epidémica ha tenido un impacto sustancial en la salud pública<sup>10-12</sup>. En ésta y otras regiones se ha hospitalizado a numerosos pacientes y un 9-31% de ellos ha necesitado asistencia en la UCI<sup>9,11</sup>. En Australia y Nueva Zelanda la tasa de admisión en la UCI a causa de la nueva gripe ha sido más elevada que en la gripe estacional de los años precedentes<sup>12</sup>.

Para valorar adecuadamente el impacto de la enfermedad moderada o grave de esta gripe pandémica, sería útil establecer una comparación con lo sucedido en las epidemias de gripe estacional de las temporadas precedentes. Sin embargo, esta comparación no es fácil. El uso que se ha hecho del diagnóstico virológico durante la actual pandemia no tiene parangón en años anteriores, en los que desafortunadamente en muchas hospitalizaciones, ingresos en la UCI y muertes por gripe o sus complicaciones no se intentó un diagnóstico virológico. Aunque Cantero et al<sup>2</sup> pretenden estudiar el impacto asistencial que genera la sospecha de gripe más que la gripe en sí, la falta de determinaciones virológicas en buena parte de los casos sospechosos es una carencia de este trabajo. No obstante, dada la época del año en que se realizó el estudio (verano, en que la circulación de otros virus respiratorios es rara), no debería afectar significativamente a las conclusiones. Llama la atención que, a pesar del importante impacto asistencial a todos los niveles, la mortalidad ocasionada hasta la actualidad por esta gripe en España parece baja y que en los informes que semanalmente proporciona el Sistema de Vigilancia de la Gripe en España no se observa un exceso de mortalidad atribuible a la pandemia, al menos hasta la última semana consultada (semana 47). La combinación de un virus no especialmente agresivo, un buen sistema público sanitario con una amplia disponibilidad de medios (antivirales, antibióticos, UCI, etc.) y el referido cambio en la edad de afectación de los casos, entre otros factores, pueden haber contribuido a este resultado.

Un hallazgo interesante del trabajo de Cantero et al<sup>2</sup> es la documentación de transmisión nosocomial y de la gripe en trabajadores sanitarios. Casos similares, algunos de ellos graves, se han referido en otros estudios<sup>13</sup>. Como el virus influenza es muy transmisible, el potencial de contagio en este colectivo es elevado. Por tanto, resulta esencial mantener las medidas encaminadas a reducir la transmisión en los hospitales, tanto en el control de la fuente (paciente) como en la protección de los trabajadores. En este sentido, se deben hacer nuevos esfuerzos para extender la vacunación entre los trabajadores sanitarios, proporcionar la información científica adecuada y apelar a su responsabilidad profesional para evitar en lo posible ser transmisores de virus gripales a sus ya de por sí frágiles pacientes.

Finalmente, es preciso mantener una vigilancia activa sobre la aparición de variaciones genéticas en el A(H1N1)v dado que algunas pueden modificar el comportamiento del virus y de la enfermedad. Hasta ahora los A(H1N1)v aislados en diferentes partes del mundo han sido muy similares entre sí y apenas han modificado su secuencia genética. Sin embargo, al tratarse del virus influenza A, es inevitable que esta situación cambie y, por

tanto, es necesario vigilar la aparición de cambios en sus segmentos genéticos que puedan afectar a características como su transmisibilidad, su patogenicidad (p. ej. mutación D222G en el gen de la hemaglutinina) o su resistencia a los antivirales. Los aislamientos del A(H1N1) son uniformemente resistentes a los adamantanos y, en su inmensa mayoría, sensibles al oseltamivir. Sin embargo, en los años precedentes hemos observado cómo el A(H1N1)v estacional adquirió rápidamente resistencia al oseltamivir a escala global<sup>16,17</sup>, por lo que la emergencia y la diseminación de este tipo de resistencia en el nuevo virus puede ser difícil de evitar, máxime cuando las restricciones en la dispensación de oseltamivir se han eliminado parcialmente.

El conocimiento generado en estos pocos meses sobre la pandemia gripal del año 2009 es grande, fruto del trabajo en equipo realizado en diversas partes del mundo. La experiencia adquirida será de gran valor también para el tratamiento de las epidemias de gripe estacional, a las que con frecuencia no se da la importancia que merecen. Esperemos que en los próximos años la actual pandemia u otra eventualidad microbiológica no ocasionen nuevos sobresaltos.

## Bibliografía

- Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009;360:2605-15.
- Cantero M, Touma A, Granda MJ, Castuera A, Zegarra P, Cuenca C, et al. Demanda de atención hospitalaria por gripe A/H1N1: evaluación de los primeros 1000 casos atendidos. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:1-7.
- CDC. Update: Novel influenza A (H1N1) virus infections—worldwide, May 6, 2009. *MMWR*. 2009;58:453-8.
- WHO. 11 June 2009, posting date. World now at the start of 2009 influenza pandemic. World Health Organization, Geneva, Switzerland. [consultado 2/12/2009]. Disponible en: [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1\\_pandemic\\_phase6\\_20090611/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html).
- Trilla A, Trilla G, Daer C. The 1918 "Spanish flu" in Spain. *Clin Infect Dis*. 2008;47:668-73.
- Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: The mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:15-22.
- Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. The persistent legacy of the 1918 influenza virus. *N Engl J Med*. 2009;361:225-9.
- Pérez-Trallero E, Piñero L, Vicente D, Montes M, Cilla G. Residual immunity in older people against the influenza A(H1N1)—recent experience in northern Spain. *Euro Surveill*. 2009; 14. pii: 19344. [consultado 2/12/2009]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19344>.
- Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009;302:1896-902.
- New South Wales public health network. Progression and impact of the first winter wave of the 2009 pandemic H1N1 influenza in New South Wales, Australia. *Euro Surveill*. 2009; 14. pii: 19365. [consultado 2/12/2009]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19365>.
- Baker M, Kelly H, Wilson N. Pandemic H1N1 influenza lessons from the southern hemisphere. *Euro Surveill*. 2009 Oct 22;14. pii=19370. [consultado 2/12/2009]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19370>.
- The ANZIC Influenza Investigators. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med*. 2009;361:1925-34.
- Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009;302:1872-9.
- Echevarría-Zuno S, Mejía-Arangur JM, Mar-Obeso AJ, Grajales-Muñiz C, Robles-Pérez E, González-León M, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: A retrospective analysis. *Lancet*. 2009;374:2072-9.
- Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, Socías L, Cebrian J, Marques A, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care*. 2009;13:R148.
- Meijer A, Lackenby A, Hungnes O, Lina B, van-der-Werf S, Schweiger B, et al. Oseltamivir-resistant influenza virus A (H1N1), Europe, 2007-08 season. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:552-60.
- Vicente D, Cilla G, Montes M, Mendiola J, Pérez-Trallero E. Rapid spread of drug-resistant influenza A viruses in the Basque Country, northern Spain, 2000-1 to 2008-9. *Euro Surveill*. 2009 May 21;14. pii=19215. [consultado 2/12/2009]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19215>.