

LA NUEVA GRIPE PANDEMICA H1N1.- ASPECTOS A TENER EN CUENTA

L Madariaga y R Cisterna

Dpto de Inmunología, Microbiología y Parasitología Facultad de Medicina
Universidad del País Vasco. Hospital de Basurto Bilbao

Todos los años sufrimos epidemias de gripe de diferentes intensidades (gripe estacional). La gripe no es por lo tanto una enfermedad nueva. Su epidemiología durante el siglo XX ha sido muy estudiada, así como también se ha estudiado mucho la biología de este virus.

En las epidemias estacionales, el número de personas afectadas por la gripe y de muertes causadas por la misma es considerable. Las defunciones se producen fundamentalmente en personas de riesgo con enfermedades de base. Según datos proporcionados por el Centro Nacional de Epidemiología cada año padecen gripe en España unos 3-3,5 millones de personas, lo cual significa en torno a 7.800- 8.000 personas por 100.000 habitantes <http://www.infogripe.com>.

La mortalidad asociada a la gripe estacional depende de muchos factores como el tipo de cepa de virus gripal, la edad de los pacientes y las enfermedades subyacentes.

El impacto de la gripe suele medirse en términos del número de muertes que produce en la población general cada estación invernal. En los Estados Unidos, se estimó que produjo unas 10.000 muertes (más de las que se esperan en dicha época) cada uno de los inviernos entre 1957 y 1986 (3,4/100.000h). Durante la pandemia de 1957, se estimó en unas 70.000 muertes. <http://www.infogripe.com>.

Desde que el 24 de abril de 2009 se envió el primer comunicado para activar el protocolo de vigilancia de la gripe A H1N1 hasta hoy, han pasado 7 meses. La aparición de una cepa de virus de la gripe distinta a las conocidas hasta el momento, produjo un "escenario" nuevo. Inmediatamente, todos (científicos, autoridades sanitarias y ciudadanos) nos planteamos preguntas sobre la capacidad de dicho nuevo virus para transmitirse entre humanos, la morbilidad y mortalidad que pudiera ocasionar, la situación de la población mundial en términos de protección y las posibles medidas de control de la enfermedad, entre ellas la posibilidad de contar con vacunas en un tiempo muy corto. Y todos queríamos las respuestas en el tiempo más breve posible.

En estos 7 meses hemos aprendido muchas cosas de este nuevo virus de la gripe que denominamos nH1N1, pero quedan aún muchas más por conocer. Sin embargo, durante todo este tiempo se han tenido que tomar innumerables decisiones, tratando de hacer frente a posibles "escenarios" que la circulación de este nuevo virus gripal pudiera originar. Y es lógico que dichas decisiones hayan tenido que basarse siempre en los conocimientos científicos que tenemos sobre la gripe junto con los que poco a poco vamos obteniendo sobre este nuevo virus. Desde el mes de abril hasta el momento hemos ido

acumulando información de todo tipo y ello ha permitido ir ajustando las decisiones a escenarios cada vez más reales.

¿Pero se trata realmente de un virus NUEVO?

El virus de la gripe tipo A tiene su información genética codificada en 8 fragmentos de RNA denominados *PA*, *PB1*, *PB2*, *HA*, *NP*, *NA*, *M* y *NS*. Estos fragmentos se pueden “mezclar” (reordenar) entre cepas diferentes apareciendo cepas híbridas (llamadas “resortantes”). El nuevo virus circulante A/nH1N1/2009 proviene de una cepa triple resortante porcina (H1N2) mezclada con una cepa porcina euroasiática (H1N1). La cepa triple resortante a su vez proviene genealógicamente de la cepa clásica porcina norteamericana, genes tomados del pool aviar, y genes tomados de la cepa H3N2 humana estacional. A través de esta triple resortante, la nueva cepa H1N1/2009 (nH1N1) está emparentada con el virus H1N1 que produjo la pandemia de gripe de 1918.

Evidentemente, es la información genética codificada en estos fragmentos es la que determina las características de patogenicidad, virulencia y capacidad de infectarnos. Por lo tanto, estamos ante una combinación nueva de genes, es decir una nueva cepa del virus gripal tipo A, cuyo comportamiento es por lo tanto potencialmente distinto al de las cepas hasta ahora circulantes que han estado ocasionando las epidemias anuales.

Cambio en el sistema de información de los casos.

Al comienzo de la vigilancia del virus A/nH1N1, cuando los casos de gripe producidos por este virus eran aún muy pocos, cada caso se confirmaba mediante diagnóstico microbiológico y se reportaba a las autoridades sanitarias nacionales y estas a la OMS. Actualmente, y desde que la OMS declaró la Fase 6 de la pandemia, el 11 de junio de 2009, según los criterios establecidos en 1999, el número de casos, el número de hospitalizaciones y el número de muertes por gripe A/nH1N1 se obtienen de forma estimativa, a partir de las redes de médicos centinela.

En España, el Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, reunido el 22 de julio de 2009, en consonancia con las recomendaciones dadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), cambió el sistema de información sobre el número de casos de afectados por el virus de la gripe A/H1N1. A partir de ese momento se está informando sobre la evolución de la pandemia mediante el cálculo de tasas estimadas en lugar de ofrecer el número de casos.

En la fase en la que nos encontramos ya no es tan importante saber cuántos casos totales se producen, como conocer las características de algunos de ellos para poder seguir estudiando las características de la infección.

- Sólo es necesario identificar y confirmar algunos casos (no todos). Esto se consigue a través de la Red de Médicos Centinelas. Con esta red además podemos ver la tendencia de la infección.
- Sólo es necesario tomar muestras de algunos casos para seguir monitorizando las características del virus.
- Sólo es necesario confirmar el diagnóstico mediante prueba de laboratorio en algunos pacientes concretos: aquéllos muy graves o en los brotes cuando pueden afectar a una población de riesgo
- Ya no es significativo el estudio e identificación de contactos.

¿Estamos protegidos frente al nuevo virus nH1N1?

Ante una nueva cepa del virus de la gripe que nunca había circulado en la población humana, no hemos tenido oportunidad de inmunizarnos por lo que hay que partir de la base de que el grado de protección de la población puede ser nulo. Se han hecho investigaciones sin embargo para confirmar o descartar esta hipótesis inicial y hay dos circunstancias a destacar en este terreno.

En primer lugar, el que el nuevo virus nH1N1 esté genealógicamente emparentado con el virus de la gripe de 1918 ha sido la explicación para el hecho observado de que las personas nacidas antes de 1950 tengan una mayor protección frente a este nuevo virus. El grupo de edad más afectado por la gripe es el de 5 a 14 años en la mayoría de los países. Las tasas más altas de incidencia están ocurriendo en personas menores de 24 años.

En segundo lugar, el hecho de que el virus A nH1N1 tenga la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA) de tipo 1, como una de las cepas contenidas en la vacuna frente a la gripe estacional, hizo preguntarse si dicha vacuna conferiría algún grado de protección frente al nuevo virus o pudiera servir de "booster" para anticuerpos que reaccionaran cruzadamente contra el virus H1N1 2009. Los datos han indicado que parece que no existe esta protección cruzada aunque aún hay estudios que se están llevando a cabo.
http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5844a5.htm?s_cid=mm5844a5_e
[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)61638-X/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)61638-X/fulltext)

Podemos decir por tanto, que el nivel de protección de la población es muy bajo o nulo, muy especialmente en personas jóvenes.

No obstante, es interesante señalar que existen antecedentes por los que sujetos que han sido vacunados frente a la gripe estacional y posteriormente infectados por el nuevo virus pandémico, sufren un proceso gripal en general moderado a leve, interpretando que los epitopos que estimulan a las células T, ejercerían una función de protección frente a la evolución de la enfermedad aunque no evitarían ser infectados por el nuevo virus.

¿Qué gravedad y mortalidad presenta la gripe ocasionada por este nuevo virus?

A fin de reunir información sobre el cuadro clínico y el tratamiento de la gripe pandémica, el 16 de octubre de 2009, la OMS organizó una reunión en la que alrededor de un centenar de médicos, científicos y profesionales de la salud pública de las Américas, Europa, Asia, África, el Oriente Medio y Oceanía presentaron sus resultados y experiencia. En la reunión se confirmó que, en todo el mundo, la gran mayoría de los afectados siguen presentando un síndrome gripal sin complicaciones y se recuperan por completo en una semana, incluso sin tratamiento farmacológico.

Sin embargo, lo que ha pasado a causar inquietud es la evolución clínica y el tratamiento de pequeños subgrupos de pacientes que desarrollan rápidamente una neumonía progresiva muy grave. La neumonía viral primaria es el hallazgo más común en los casos graves, y una causa frecuente de defunción. Se ha detectado la existencia simultánea de infecciones bacterianas secundarias aproximadamente en un 30% de los casos mortales. La insuficiencia respiratoria y el choque resistente han sido las causas más comunes de defunción.

Aunque se sabe que las personas con determinados problemas médicos y también las mujeres embarazadas, presentan un mayor riesgo de complicaciones, ocurren también casos graves en personas jóvenes previamente sanos. En esos pacientes, no se conocen por ahora los factores predisponentes que aumentan el riesgo de padecer formas graves de la enfermedad. http://www.mex.ops-oms.org/influenzah1n1/documentos/notas/nota_13.pdf

¿Cómo está evolucionando la pandemia en el mundo?

En el hemisferio sur, han conocido la diseminación del virus en el invierno, mientras que en el hemisferio norte, el virus empezó a circular en verano y desde entonces ha existido una transmisión continuada, que ha ido incrementándose. Este hecho y otros muchos como acceso al sistema sanitario, posibilidad de confirmar el diagnóstico, prácticas en materia de ingresos hospitalarios etc, hacen que los datos que se tienen a nivel mundial deban ser interpretados con prudencia. A 6 de noviembre de 2009, las tasas de mortalidad por la gripe nueva por 100.000 h de eran 0,33 en Estados Unidos, 0,22 en el Reino Unido, 1,46 en Argentina, 0,7 en Brasil, 0,44 en Nueva Zelanda, 0,86 en Australia, 0,8 en Chile. <http://www.who.int/wer/2009/wer8446.pdf>.

Algunos datos de la evolución de la epidemia son los siguientes:

Hasta el 19 de noviembre, la última ocasión en la que se proporcionaron cifras oficiales de todo el país, 250 personas habían muerto en Canadá a consecuencia de la gripe A. De esa cifra, 52 muertes se produjeron del 17 al 19 de noviembre.

En Estados Unidos, el CDC estima entre 14 y 43 millones de casos entre abril y octubre del 2009, de los cuales sólo de 1 a 3 millones en personas de 65 años o mayores. Las hospitalizaciones estimadas son entre 63.000 y 153.000 y las muertes entre 2500 a 6100, de las cuales de 300 a 700 en personas de 65 años o mayores. http://www.cdc.gov/h1n1flu/estimates_2009_h1n1.htm

Según los datos de la OMS de 30 de octubre, a nivel mundial, adolescentes y adultos jóvenes siguen representando la mayoría de los casos de gripe pandémica, y las tasas más altas de hospitalización corresponden a los niños muy pequeños. Entre 1% y 10% de los enfermos requieren hospitalización; de estos, entre 10% y 15% deben ser internados en la unidad de cuidados intensivos y entre 2% y 9% fallecen. En general, entre 7% y 10% de los enfermos hospitalizados son embarazadas que se encuentran en el segundo o tercer trimestre. Las embarazadas tienen diez veces más probabilidades de ser internadas en la unidad de cuidados intensivos, por comparación con la población general.

¿Cómo está evolucionando la pandemia en España?

En España, en el informe correspondiente al jueves, 19 de noviembre de 2009, del Ministerio de Sanidad la tasa estimada de gripe clínica en atención primaria en la semana del 8 al 14 de noviembre fue de 359,85 casos por 100.000 habitantes. Esto permite calcular que en España se podrían haber producido en la semana mencionada 160.807 casos de gripe clínica. De los casos analizados, el 96,42% ha resultado positivo para el nuevo virus de la gripe A (H1N1), por lo que se estima que el número de casos de nueva gripe pandémica A (H1N1) que podrían haber ocurrido esta semana sería de unos 155.051. En las dos últimas semanas, se ve una disminución en la tasa de incidencia en esta primera ola epidémica.

Respecto a la gripe nueva, según los datos del Ministerio de Sanidad, a fecha 19 de noviembre se han producido 115 fallecimientos relacionados con la gripe A (H1N1). La tasa de letalidad desde la semana 27 (desde que se informa a partir del sistema de vigilancia por Médicos Centinela) es de 0,14 fallecidos por cada mil afectados de gripeA(H1N1). <http://www.msc.es/servCiudadanos/alertas/informesGripeA/091119.htm>

En el País Vasco, se han producido hasta el 21 de noviembre 538 casos de gripe. Sólo un 7% de los 337 casos de gripe en el País Vasco afectaron a personas mayores de 65 años. <http://www.osanet.euskadi.net/r85-gripe01/es>. De las muestras positivas para virus gripal desde la semana 20, más del 98,5% son positivas para el virus nuevo H1N1. Hasta el momento se han producido 4 fallecimientos.

Por el momento, el virus de la gripe A nH1N1 no está produciendo tasas de incidencia y mortalidad superiores a las de la gripe estacional, aunque los grupos de edad más vulnerables son diferentes. También son en parte distintos algunos de los factores de riesgo identificados en los casos que evolucionan clínicamente con mayor gravedad. Es el caso de la obesidad, que no se había identificado como factor de riesgo ni en las pandemias anteriores ni en la gripe estacional. Si bien por ahora no se entiende tampoco con precisión la influencia de la obesidad, este factor, en particular la obesidad mórbida, estaba presente en una gran parte de los casos graves y mortales. También cabe destacar los casos graves y mortales en pacientes sin factores de riesgo previos.

La prevención.

Los esfuerzos que se hicieron desde la alerta aparecida en Méjico para evitar la diseminación por el mundo del nuevo virus gripal no dieron resultado. El 11 de junio, la OMS declaró el nivel 6 de pandemia, según los criterios establecidos en 1999 y revisados en 2004, con el objetivo de hacer frente a una posible pandemia por el virus H5N1 aviar.

Las medidas de prevención que se han recomendado y se recomiendan a la población se han venido divulgando por las autoridades sanitarias. Incluyen, por ejemplo, utilizar pañuelos de un solo uso, lavarse a menudo las manos y cubrirse la boca y la nariz al toser y/o estornudar.
http://www.osanet.euskadi.net/r85-gripe02/es/contenidos/informacion/gripe_material/es_gripe/adjuntos/consejos.pdf.

Las vacunas.

Sin embargo, la experiencia con la gripe estacional nos dice que la mejor herramienta para prevenir la gripe es una vacuna eficaz y segura.

Desde el primer momento, una gran parte de los esfuerzos se han dirigido a poder disponer de vacunas en un tiempo record. Dado que se desconocía al inicio la gravedad y la mortalidad que esta infección podía acarrear, la OMS y los países, a través de sus autoridades sanitarias, decidieron estar prevenidos ante la posibilidad de que fuera necesario vacunar a un elevado porcentaje de la población mundial. La producción de tantas dosis de vacunas en un tiempo tan corto se abordó desde diferentes estrategias, que han hecho posible que se hayan autorizado ya varias vacunas que se están administrando en todo el mundo, especialmente en los países económicamente más desarrollados.

La autorización de las vacunas se ha hecho en base a datos directos, obtenidos de ensayos clínicos con las vacunas propiamente dichas, muchos de los cuales están en marcha, y también de datos indirectos obtenidos con vacunas producidas de igual manera y ya ensayadas y las utilizadas

anteriormente en las campañas de vacunación contra la gripe estacional. Tanto los resultados de los ensayos clínicos como la experiencia que se va acumulando en todo el mundo, en el que se han puesto ya más de 80 millones de dosis de diferentes vacunas ya comercializadas, habiendo sido vacunados unos 65 millones de personas según estimaciones de la OMS, indican que las vacunas pandémicas igualan los altos niveles de seguridad de las vacunas de la gripe estacional.

Todas las vacunas existentes, salvo la de administración intranasal (autorizada en EEUU no en Europa), están fabricadas con **virus muertos**. Algunas llevan adyuvantes y otras no. Las vacunas con adyuvantes utilizan menos dosis de antígeno por lo que se han utilizado como estrategia para hacer posible la producción de un número muy elevado de vacunas. Además, tienen más capacidad de inmunizar a personas inmunodeprimidas. En España la campaña de vacunación se está haciendo con dos vacunas con adyuvantes (PANDEMRIX, FOCETRIA) y una sin adyuvante (PANENZA).

Una de las contraindicaciones que aparecen en las fichas técnicas de las vacunas PANDEMRIX Y FOCETRIA, es la alergia a los antibióticos aminoglucósidos. La vacuna PANENZA no presenta esta contraindicación por lo que quizás podría pensarse en utilizarse en los casos, seguramente muy pocos, de alergia conocida a dichos antibióticos.

Las mujeres embarazadas constituyen un grupo que preocupa especialmente ya que se trata de personas jóvenes, por tanto con elevado riesgo de padecer la nueva gripe y además porque el hecho de estar embarazadas supone un factor de riesgo para padecer complicaciones de la gripe (al igual que ocurre con la gripe estacional) [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)61304-0/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)61304-0/abstract). Las embarazadas son por ello un grupo diana para la vacunación frente a la gripe pandémica. Es necesario conocer también en este grupo de población la dosis necesaria para conseguir la inmunidad. Toda la experiencia acumulada con las vacunas estacionales muestra que también son seguras y eficaces en embarazadas, por lo que se ha preferido utilizar en ellas una vacuna pandémica lo más parecida posible a la vacuna estacional, aunque hecha con la cepa adecuada del virus causante de la pandemia. Existe un solo ensayo clínico en marcha en Estados Unidos, auspiciado por el NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) para confirmar la dosis necesaria y la seguridad de la vacuna. Este ensayo incluye 120 mujeres y ya existen resultados serológicos de 50 de ellas. Hasta el momento, los resultados de dicho ensayo muestran eficacia y seguridad de estas vacunas. Cabe esperar también que la inmunización materna proporcione protección pasiva al niño. Existe un ensayo realizado en 2008 que muestra una reducción del 63% de enfermedad gripal en niños hasta los 6 meses de edad nacidos de madres inmunizadas.

Las reacciones adversas que pudieran ocurrir al administrar millones de dosis de vacunas y que no se han detectado todavía son vigiladas intensamente. Acaba de comunicarse la retirada de un lote de vacunas de la farmacéutica GlaxoSmithKline (GSK) en Canadá por haberse detectado en la provincia de

Manitoba una tasa de reacciones alérgicas cinco veces superior a la normal. Las 6 personas afectadas se han recuperado. En Canadá se han puesto ya 6 millones de dosis y para final de año está previsto vacunar a los 33 millones de canadienses.

En Europa, la EMEA y las agencias nacionales vigilan la aparición de efectos adversos. Recientemente, el 20 de noviembre, la EMEA ha emitido un comunicado reiterando la seguridad de las vacunas, tras haber sido vacunados en Europa unos 5 millones de personas.

Habrà que continuar vigilando el comportamiento de este virus gripal, que ha desplazado de momento a los virus estacionales, como por ejemplo ante la aparición de mutantes resistentes a antivirales o mutaciones que puedan provocar cambios en la virulencia del virus o disminuir la eficacia de la vacuna. Recientemente se ha sabido del hallazgo de una mutación encontrada en virus aislados de algunos pacientes en Noruega. No es una mutación nueva, sino que había sido detectada anteriormente en diferentes países. El significado de esta mutación y si podría tener alguna repercusión en la salud pública está siendo investigado por la OMS.

Por otra parte, según la experiencia que se tiene, cabe esperar una nueva onda secundaria de brotes causados por el nuevo virus en los 3 a 9 meses de la epidemia inicial en muchos países.

Aunque faltan muchos datos y mucha experiencia frente a este nuevo virus gripal, podemos decir que las decisiones que se han ido tomando han estado basadas en los datos y la experiencia previa y se han ido actualizando continuamente. Los profesionales relacionados con la salud tenemos la obligación de procurarnos una información científica contrastada para fundamentar las opiniones y los consejos a los pacientes y a la opinión pública y de esta forma, colaborar a la protección de la población.