



RESULTADOS Y LECCIONES APRENDIDAS DURANTE LA PANDEMIA DE GRIPE (H1N1) 2009 A PARTIR DE LOS PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN Y LA VIGILANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

EDITORIAL

La investigación y la vigilancia durante la pandemia de gripe (H1N1) 2009. **Pere Godoy**. 1

COLABORACIONES ESPECIALES

Factores de riesgo de hospitalización por gripe (H1N1) 2009 y efectividad de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en su prevención. Estudio de casos y controles. **Ángela Domínguez, Jordi Alonso, Jenaro Astray, Maretva Baricot, Rafael Cantón, Jesús Castilla, Ady Castro et al.** 3.

Utilización y costes de los pacientes con gripe (H1N1) 2009 en España: antecedentes y protocolo de investigación. **Olatz Garín Mariana Galante, Anna García a-Altés, Elisa Sicuri, Francesc Cots, Manel Nebot et al.** 19

Factores genéticos en casos graves de gripe (H1N1) 2009 grave. **Francesc Calafell i Majó y Fernando González Candelas.**

33

ORIGINALES

Vigilancia de la gripe pandémica (H1N1) 2009 en Cataluña. Resultados e implicaciones. **Pere Godoy, Tomàs Pumarola, Anna Martínez, Núria Torner, Anna Rodés, Gloria Carmona et al.** 39

Diferencias entre las ondas gripales de verano y de otoño durante la pandemia de gripe (H1N1) 2009 en Navarra. **Jesús Castilla, Marcela Guevara, Manuel García a Cenoz, Gabriel Reina, Víctor Martínez Artola, Gabriel Reina, Víctor Martínez Artola, M^a Jesús Zamora et al.** 47

Factores asociados en la transmisión a los convivientes de gripe (H1N1) 2009. **Hernán Vargas-Leguas, Joan A. Caylà, Isabel Ballester, Rosana Burgui, Maite Morteruel, Olivia Horna et al.** 57

ORIGINALES BREVES

Infección asintomática por el virus influenza (H1N1) 2009 en personal sanitario. Estudio Marbegrip, resultados preliminares. **Julián Olalla Sierra, Fernando de Ory Manchón, Inmaculada Casas Flecha, Natalia Montiel Quezel-Guerraz, Daniel Salas Bravo y Grupo de Trabajo para el Estudio MARBEGRIP*.** 63

Actitudes y comportamientos preventivos durante la pandemia de influenza (H1N1) 2009 en España. **Fernando Agüero Santagelo, Manel Nebot Adell, Anna Pérez Giménez, María José López Medina, Xavier García a Continente.** 73

Características de los casos graves hospitalizados por gripe pandémica (H1N1) 2009 en Cataluña. **Pere Godoy, Anna Rodés, Josep Àlvarez, Neus Camps, Irene Barrabeig, María Rosa Sala et al.** 81

Comparación entre Andalucía y Cataluña de la frecuencia de incapacidad laboral durante la gripe (H1N1) 2009. **Isabel Torá, Jordi Delclós, José Miguel Martínez, Aurelio Tobías, Josefina Jardí, Constança Alberti, Rafael Manzanera et al.** 89

Brotos escolares de gripe (H1N1) 2009 en Cataluña. **Nuria Torner, Maite Morteruel, Ana Martínez y Pere Godoy.** 97

Impacto de la vacunación frente a la gripe (H1N1) 2009 en Navarra: comparación de diferentes escenarios. **Jesús Castilla, Marcela Guevara, Manuel García a Cenoz, Fátima Irisarri, Aurelio Barricarte, Red de Médicos Centinela y Red de Vigilancia Epidemiológica y Microbiológica de Gripe de Navarra.** 105

Aumento de consultas en atención primaria por infección respiratoria de vías altas y por fiebre coincidiendo con la gripe (H1N1) 2009. **Pablo Aldaz, José Ramón Loayssa, Javier Apeztegui a, Miren Oscariz, María José Dronda, Mirian Sagredo y Jesús Castilla.** 113

Conclusiones. **Pere Godoy en nombre de ponentes y de moderadores.** 121

Versión en inglés

EDITORIAL**LA INVESTIGACIÓN Y LA VIGILANCIA DURANTE LA PANDEMIA DE GRIPE (H1N1) 2009****Pere Godoy**

Coordinador del taller del CIBER de Epidemiología y Salud Pública sobre gripe pandémica A (H1N1) 2009.

El taller sobre gripe pandémica organizado por el CIBER de Epidemiología y Salud Pública, celebrado en Barcelona el mes de octubre de 2010, ha supuesto una nueva oportunidad para poner de manifiesto la importancia de la colaboración de la investigación y la vigilancia en el campo de la salud pública. Es más, se debe tener en cuenta, que ambas disciplinas, la investigación y la vigilancia, comparten áreas de trabajo y en este caso una misión fundamental: generar conocimiento para la mejora de la salud de la población. Y en el caso de la gripe pandémica, este taller ha supuesto un ejemplo paradigmático de esta deseable colaboración.

En el transcurso del taller se reconoció que disponer con antelación de planes de actuación frente a la pandemia, facilitó la respuesta de vigilancia y se pudo constatar la fortaleza de la Red de Vigilancia Epidemiológica disponible en España para la detección y control de los primeros casos de gripe, que se detectaron el mismo fin de semana del 24 de abril del 2009, fecha en que se recibió la alerta internacional. Sin embargo, también se señaló la limitación de los recursos y la conveniencia de disponer de sistemas de alerta operativos las 24 horas del día, cada día de la semana.

Se consideró que la actividad pandémica en nuestro país en el 2009, había sido de intensidad moderada, pero adelantada en el tiempo y con una mayor afectación relativa en niños y jóvenes y menor en los

mayores de 64 años. La ola de otoño del 2009 presentó un carácter leve en cuanto a tasas de letalidad, aunque se observaron más defunciones confirmadas por el virus pandémico en jóvenes, personas con sobrepeso y en mujeres embarazadas. De hecho, este sistema de vigilancia de los casos graves, que ha permitido caracterizar la gravedad de la pandemia y los grupos de riesgo, se recomienda que se incorpore en la vigilancia de la gripe para monitorizar la fase postpandémica.

La vigilancia virológica constató un predominio absoluto del virus gripal (H1N1) 2009 durante toda la ola pandémica de la temporada 2009-2010. Y se puso de manifiesto la importancia de disponer de laboratorios de referencia para implementar nuevas técnicas que caractericen los virus circulantes (sus mutaciones, resistencias y factores de virulencia).

Uno de los proyectos de investigación documentó la efectividad de las medidas no farmacológicas, como el lavado de manos, en la prevención de la enfermedad. Y además se estimó que la tasa de ataque intradomiciliaria de gripe pandémica (11,3%) era algo inferior a la estimada por la propia Organización Mundial de la Salud. Se consideró que todas las evidencias en cuanto a la efectividad de las medidas de prevención y control de la gripe pandémica eran aplicables a la gripe estacional, que constituye cada año un problema de salud pública importante.

Las escuelas presentaron brotes de forma generalizada y se observó un impacto notable en la dinámica escolar (absentismo de alumnos y profesores), aunque se valoró que una proporción elevada de centros siguieron las medidas recomendadas por las autoridades de salud pública. La información que recibieron los centros fue bien valorada aunque existieron factores asociados a la adopción de medidas preventivas, como interferencias en la vida social e impacto económico en las familias y empresas, las cuales deben ser tenidas en cuenta para mejorar los programas de prevención.

Otro de los proyectos estimó que la vacunación presentó una alta efectividad para prevenir casos de gripe (H1N1) 2009, tanto ambulatorios como hospitalizados. Y, a pesar de ello, existió entre la población una baja percepción sobre la eficacia y la seguridad de la vacuna contra la gripe (H1N1) 2009. Ello, junto con la disponibilidad tardía y la baja cobertura en poblaciones de riesgo, limitó su potencial impacto en la prevención de casos y hospitalizaciones. Buena parte de estos problemas se consideran debidos a defectos en la comunicación con los profesionales y el conjunto de la población.

Respecto a la utilización de los servicios y gasto sanitario generado, se ha demostrado que los costes más elevados se debieron a la hospitalización y la incapacidad temporal por enfermedad. Se consideran necesarios los estudios que proporcionan estimaciones directas sobre la utilización de recursos socio-sanitarios en personas con gripe para poder evaluar su impacto. Y también se recomienda aprovechar otras bases de datos ya existentes para medir el impacto de la gripe en términos de costes económicos, laborales y sociales.

Se valoraron deferentes escenarios para la próxima temporada y se consideró muy poco probable un aumento de la actividad y la transmisión debido a la inmunidad natural en personas de edad avanzada, a la inmuni-

dad adquirida en la población por exposición durante la temporada pandémica 2009-2010 y a las futuras campañas de vacunación. Por ello se esperan niveles de actividad gripal propios de un período interpandémico, con predominio del virus gripal (H1N1) 2009 y una cocirculación de virus gripales A (H3N2) y B.

El Taller constituyó una iniciativa que debería tener continuidad en otras áreas de trabajo de la salud pública. No debemos olvidar que el trabajo de colaboración entre la vigilancia y la investigación pueden allanar el camino hacia una meta común que es contribuir a la mejora de la salud de nuestra población a través de generar conocimiento en el área de la salud pública.

COLABORACIÓN ESPECIAL**FACTORES DE RIESGO DE HOSPITALIZACIÓN POR GRIPE (H1N1) 2009 Y EFECTIVIDAD DE INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS Y NO FARMACOLÓGICAS EN SU PREVENCIÓN. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES**

Angela Domínguez (1), Jordi Alonso (1), Jenaro Astray (2), Maretva Baricot (1), Rafael Cantón (1), Jesús Castilla (1), Ady Castro (3), Miguel Delgado (1), Pere Godoy (1), Fernando González-Candelas (1), Vicente Martín (1), José María Mayoral (4), José María Quintana (1), Emilio Perea† (1), Tomás Pumarola (5), Nuria Soldevila (1), Sonia Tamames (6) y Grupo de Trabajo del Proyecto CIBERESP de Casos y Controles sobre la Gripe Pandémica.

- (1) CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)
- (2) Servicio de Vigilancia de la comunidad de Madrid
- (3) CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERes),
- (4) Servicio de Vigilancia de la comunidad de Andalucía
- (5) Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI)
- (6) Dirección General de Salud Pública, Desarrollo e Innovación de la Junta de Castilla y León

RESUMEN

Entre las medidas farmacológicas de posible utilidad para limitar el impacto de las pandemias gripales en la comunidad están los fármacos antivirales (inhibidores de la neuraminidasa) y las vacunas antigripales y antineumocócicas, ya que la gripe predispone a la neumonía bacteriana por *Streptococcus pneumoniae*. Entre las medidas no farmacológicas destacan la higiene de manos y la higiene respiratoria. La falta de conocimiento de la efectividad de dichas medidas en situación de pandemia justifica que en septiembre de 2009, ante la solicitud de proyectos de investigación por parte del Ministerio de Ciencia e Innovación en su Programa de Investigación sobre la gripe (H1N1) 2009 en España, el CIBER de Epidemiología y Salud Pública presentara un proyecto multicéntrico de casos y controles emparejados por edad, hospital y fecha de hospitalización para investigar sobre estos aspectos en 37 hospitales de 7 comunidades autónomas. Por cada caso hospitalizado confirmado de gripe pandémica se seleccionaba 1 caso confirmado ambulatorio y 3 controles (2 hospitalarios y 1 ambulatorio). En los casos y en los controles se recogían variables demográficas, condiciones médicas subyacentes, utilización de antivirales, vacunas recibidas y hábitos de higiene. En los casos hospitalizados se recogieron, además, información relativa al tratamiento antiviral y evolución de la enfermedad. Hasta octubre 2010 se habían reclutado un total de 3.750 pacientes y se está realizando la depuración de los datos y la recuperación de variables. La implicación de las Direcciones Generales de Salud Pública ha sido fundamental para la adecuación del proyecto a la evolución de la pandemia.

Palabras clave: Efectividad. Vacuna antigripal. Higiene personal. Estudio de casos y controles. *Streptococcus pneumoniae*.

ABSTRACT**Risk Factors of Influenza (H1N1) 2009 Hospitalization and Effectiveness of Pharmaceutical and Nonpharmaceutical Interventions in its Prevention. A Case-Control study**

Potentially useful pharmaceutical measures to limit the impact of pandemic influenza in the community include antiviral drugs (neuraminidase inhibitors) and the influenza and pneumococcal vaccines, as influenza predisposes to bacterial pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. Non-pharmaceutical measures include hand washing and respiratory hygiene. Due to the lack of knowledge of the effectiveness of these measures in a pandemic situation, in September 2009, CIBER de Epidemiología y Salud Pública presented a multicenter case-control study, with controls matched for age, hospital and date of hospitalization, to investigate these aspects in 37 hospitals in 7 Spanish autonomous communities, in response to the call for research projects by the Ministry of Science and Innovation Research Program on Influenza A (H1N1) in Spain. For each confirmed hospitalized case of pandemic influenza, 1 confirmed outpatient case and 3 controls (2 hospitalized and 1 outpatient) were selected. Demographic variables, underlying medical conditions, use of antiviral agents, vaccines received and hygiene habits were collected for all cases and controls. In hospitalized cases, information on antiviral therapy and disease progression was collected. A total of 3750 patients were recruited by October 2010. Data cleansing and the recovery of variables is now underway. The involvement of the Public Health Directorate has been instrumental in adapting the project to the evolution of the pandemic.

Key words: Effectiveness. Influenza vaccines. Personal hygiene. Case-control studies. *Streptococcus pneumoniae*.

Correspondencia:

Angela Domínguez
Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona
c/ Casanova 143, 08036 Barcelona
angela.domínguez@ub.edu

INTRODUCCIÓN

Las pandemias de gripe se producen cuando aparece una cepa antigénicamente nueva, es decir, con una hemaglutinina o neuraminidasa pertenecientes a un subtipo no detectado previamente en la especie humana. El principal mecanismo biológico responsable de este fenómeno es el del intercambio genético (reagrupamiento) entre cepas humanas y porcinas, las cuales a su vez proceden de las cepas aviarias (ya que las aves constituyen el reservorio natural de todos los subtipos). No obstante, es posible que surja un subtipo nuevo para la especie humana a partir simplemente de mutaciones de un virus de procedencia animal, como ocurrió en la pandemia de 1918-19^{1,2}.

Las principales características de las pandemias son³: a) transmisibilidad superior a la de las epidemias estacionales debido a la existencia de una elevada proporción de la población mundial sin inmunidad previa o con títulos no protectores ante la nueva cepa emergente; b) aumento de la letalidad en grupos de edad más jóvenes respecto a las epidemias estacionales; c) variaciones geográficas en la afectación; d) presentación de picos de actividad fuera de la estación fría; e) presentación de más de una ola.

En el marco de la vigilancia virológica de la gripe, componente esencial de la vigilancia de la enfermedad, el 17 de abril de 2009 los Centers for Disease Control (CDC) de los Estados Unidos comunicaron dos casos de enfermedad respiratoria febril en niños residentes en California, ocasionados por la cepa A/California/04/2009(H1N1), correspondiente a un nuevo subtipo⁴. Posteriormente se comunicaron nuevos casos en diversos países de la Región de las Américas primero y de Europa después, por lo que el 11 de junio de 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la fase 6 de pandemia.

MEDIDAS FARMACOLÓGICAS Y NO FARMACOLÓGICAS QUE PUEDEN SER EFECTIVAS PARA LIMITAR EL IMPACTO DE LOS VIRUS PANDÉMICOS

Medidas farmacológicas. Las medidas farmacológicas que se han señalado como de posible utilidad para limitar el impacto de las pandemias en la comunidad son esencialmente los fármacos antivirales (inhibidores de la neuraminidasa) y las vacunas antigripales y antineumocócicas, ya que es bien conocido que la gripe predispone a la neumonía bacteriana por *Streptococcus pneumoniae*.

Los inhibidores de la neuraminidasa se han mostrado eficaces para el tratamiento de la infección aguda por virus de la gripe A y B cuando se administran en las primeras 24-48 horas del inicio del cuadro clínico, reduciendo la sintomatología aproximadamente en dos días^{5,6}. Cuando se administran como profilaxis, la efectividad en la reducción de la incidencia de gripe en personas expuestas oscila entre 68% y 92%, dependiendo de las características del ámbito en que se administra⁷. Estudios recientes realizados en comunidades semicerradas muestran cierta efectividad de los antivirales^{8,9}.

Más controvertida es la efectividad de los inhibidores de la neuraminidasa para el tratamiento de la gripe. Jefferson et al han realizado una revisión sistemática de ensayos clínicos publicados y, si bien señalan que el oseltamivir como profilaxis es efectivo, discuten su efectividad para reducir los síntomas y las complicaciones¹⁰, contrastando con estimaciones pre-pandémicas de que el tratamiento de los casos podía llegar a reducir el 50% de las hospitalizaciones¹¹ y también con los resultados de otros autores^{12,13}.

La utilidad de la vacuna antigripal de personas adultas inmunocompetentes está ampliamente aceptada y la efectividad para la prevención de la hospitalización relacionada con la gripe se estima que puede llegar

a ser del 90%¹⁴. Cuando las cepas contenidas en la vacuna son antigénicamente distintas a la mayoría de las cepas circulantes la efectividad es menor^{15,16}. Sin embargo, en personas inmunodeprimidas y de edad avanzada su papel protector está más discutido^{17,18}. En adultos a partir de 65 años un ensayo aleatorizado mostró una eficacia de la vacuna del 58% (IC95% 26%-77%) para prevenir la gripe confirmada por laboratorio durante una temporada en que las cepas circulantes eran homólogas a las contenidas en la vacuna¹⁹. Los estudios observacionales realizados muestran resultados muy dispares, con efectividades de la vacunación frente a la hospitalización por neumonía o gripe y muerte que oscilan entre 27% y 80%²⁰⁻²². En los últimos años se ha discutido el diseño de estos estudios porque no se tuvo en cuenta si las personas vacunadas tenían mejor estado de salud que las no vacunadas²³⁻²⁵.

En niños, una revisión sistemática de los estudios publicados estimó una efectividad del 59% en los mayores de 2 años²⁶. Resulta interesante el estudio de Basta et al²⁷, que tras desarrollar y analizar modelos matemáticos asumiendo una cobertura de vacunación antigripal del 70% observan que se reduce de manera significativa no sólo la tasa de ataque en la población infantil, sino también en la población adulta, aunque en menor intensidad.

La vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente se ha mostrado efectiva en diversos estudios para la prevención de la neumonía neumocócica que cursa con bacteriemia en población adulta inmunocompetente²⁸⁻³⁰. Sin embargo, su efectividad para la prevención de las neumonías no bacteriémicas es objeto de discusión. Algunos autores han demostrado un cierto papel protector de la vacuna frente a las neumonías por todas las causas que requieren ingreso hospitalario³¹⁻³⁴. Por el contrario, otros no han encontrado ninguna reducción de las hospitalizaciones por neumonía en sujetos vacunados^{30,35,36}. Nichol et al.³¹ han demostrado que esta

vacuna proporciona beneficios adicionales en términos de reducción de hospitalizaciones por gripe y neumonía. De forma similar a lo que ocurre en adultos, en niños también se ha descrito que *S. pneumoniae* tiene un papel destacado en las neumonías bacterianas³⁷, por lo que la vacuna antineumocócica conjugada 7-valente se ha postulado como instrumento para su prevención³⁸. Los datos preliminares de la pandemia confirman la importante implicación de *S. pneumoniae* en las defunciones por virus de la gripe (H1N1) 2009^{39,40}.

Medidas no farmacológicas. Entre las medidas no farmacológicas que se pueden utilizar para mitigar el impacto de la pandemia en términos de morbilidad y de mortalidad cabe destacar, entre otras, el cumplimiento de las normas de higiene de manos, de higiene respiratoria y la utilización de mascarillas en la temporada gripal. En la tabla 1 se muestran las recomendaciones que en 2006 hicieron los ECDC de acuerdo con las características de los estudios que las sustentaban⁴¹.

Tabla 1

Medidas no farmacológicas recomendadas por los ECDC según el tipo de estudio en que se basan⁴¹

| Medida | Tipo estudio | Fuerza de la evidencia/ Recomendación |
|-------------------------------------|---|---------------------------------------|
| Lavado de manos frecuente | Ensayos clínicos infección respiratoria aguda | Fuerte/ Recomendada |
| Higiene respiratoria | No ensayos publicados | Débil/ Recomendada |
| Mascarilla en centros sanitarios | Ensayos publicados | Débil/ Recomendada |
| Mascarilla durante temporada gripal | Estudios observacionales | Inexistente/ Recomendada |

El estudio de Ryan et al, realizado en una comunidad semicerrada para evaluar el papel protector del lavado de manos, puso de

manifiesto que las tasas de infección respiratoria disminuyen cuando se han realizado programas sobre el lavado de manos y se ha controlado que las instalaciones para dicha práctica sean adecuadas⁴².

Los estudios realizados para investigar los factores asociados a la epidemia del SARS que ocurrió en el año 2003 muestran algunos resultados interesantes en cuanto al papel de las medidas no farmacológicas. Wu et al⁴³, en un estudio de 94 casos y 281 controles apareados, mostraron que visitar un centro sanitario, utilizar taxi o transporte público frecuentemente eran factores de riesgo, mientras que la utilización de la mascarilla fuera de casa y el lavado de manos al volver a casa eran factores protectores. Por su parte, Lau et al.⁴⁴ tras analizar 330 casos y 660 controles encontraron que la visita a un centro sanitario era factor de riesgo, mientras que la utilización de mascarilla facial en lugares públicos y el lavado de manos con una frecuencia superior a 10 veces al día eran factores protectores.

Una medida no farmacológica que crea cierta controversia es la del cierre de las escuelas. En Israel, con motivo de una huelga del personal docente, se investigaron los efectos del cierre escolar sobre la incidencia de las infecciones respiratorias, observándose que tanto los diagnósticos de infección respiratoria como las visitas médicas disminuyeron⁴⁵. Cauchemez et al tras modelar 21 temporadas de gripe en Francia llegaron a la conclusión de que el cierre de las escuelas puede reducir hasta un 18% la tasa de ataque en las epidemias estacionales y hasta un 45% en situación de pandemia⁴⁶. En la pandemia de 2009 se observó que en Hong Kong el cierre de las escuelas por vacaciones comportó una disminución de la transmisión del 25%, así como una disminución de la tasa de incidencia superior al 5%⁴⁷. Sin embargo, el cierre de escuelas conlleva una disrupción social muy importante, lo que unido a que

no existe una posición única respecto a la conveniencia de dicha medida⁴⁸ dificulta la aceptación por parte de la población y limita su utilidad. Tras el cierre de escuelas en la pandemia 2009 en Australia se ha señalado que el 45% de padres de niños asintomáticos perdieron una mediana de 3 días (rango entre 1 y 5 días) de trabajo y que el 10% de estos niños se quedaron solos en casa⁴⁹.

Hatchet et al⁵⁰ examinaron la implementación de medidas no farmacológicas diversas que estuvieran documentadas en 17 ciudades de los Estados Unidos, observando que la implementación precoz de las intervenciones se asociaba a un menor incremento en la mortalidad por neumonía y gripe. Markel et al⁵¹ estudiaron la asociación entre la duración de las medidas de salud pública y la mortalidad (general y por neumonía y gripe) en 43 ciudades de los Estados Unidos, llegando a la conclusión de que tanto la precocidad como la mayor duración de las intervenciones se asociaban a un retraso en el acmé de la ola y una menor mortalidad general y específica por neumonía y gripe. El hecho de que cada una de estas intervenciones no se implementara aisladamente sino en el contexto de una serie de medidas preventivas, dificulta la valoración individualizada de su efectividad. Este tipo de medidas disminuirían la presión asistencial, lo cual es importante en una situación de gran demanda de servicios sanitarios⁵².

La falta de conocimiento en los aspectos que se han señalado justifica que en Septiembre de 2009, ante la solicitud de proyectos de investigación por parte del Ministerio de Ciencia e Innovación en su Programa de Investigación sobre la gripe (H1N1) 2009 en España, el CIBER de Epidemiología y Salud Pública presentara un proyecto de investigación cuyas características fundamentales, así como los avances realizados en su primer año de ejecución se muestran a continuación.

PROYECTO “FACTORES DE RIESGO DE HOSPITALIZACIÓN POR GRIPE A (H1N1) 2009 Y EFECTIVIDAD DE INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS Y NO FARMACOLÓGICAS EN SU PREVENCIÓN. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES”

Objetivos

1.- Investigar los factores asociados a la gravedad y muerte de la infección por virus pandémico.

2.- Evaluar la efectividad del tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa según precocidad.

3.- Evaluar la efectividad de la vacuna pandémica para prevenir hospitalizaciones y muertes.

4.- Evaluar la efectividad de la vacuna estacional para prevenir hospitalizaciones y muertes por gripe pandémica.

5.- Evaluar la efectividad de las vacunas polisacárida antineumocócica 23-valente y conjugada 7-valente para prevenir neumonía y muerte.

6.- Investigar la efectividad de las medidas no farmacológicas para prevenir la hospitalización y muerte por virus pandémico.

Diseño. Se trata de un estudio multicéntrico de casos y controles emparejados, seleccionando casos incidentes durante dos ondas epidémicas de la pandemia ocasionada por el virus de la gripe pandémica (H1N1) 2009.

El ámbito lo constituyen 33 hospitales de 7 comunidades autónomas (CCAA): Cataluña, Andalucía, Madrid, País Vasco, Comunidad Valenciana, Castilla León y Navarra. La selección de los hospitales se hizo considerando que hubiera en ellos investigadores del CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), del CIBER de Enfermedades

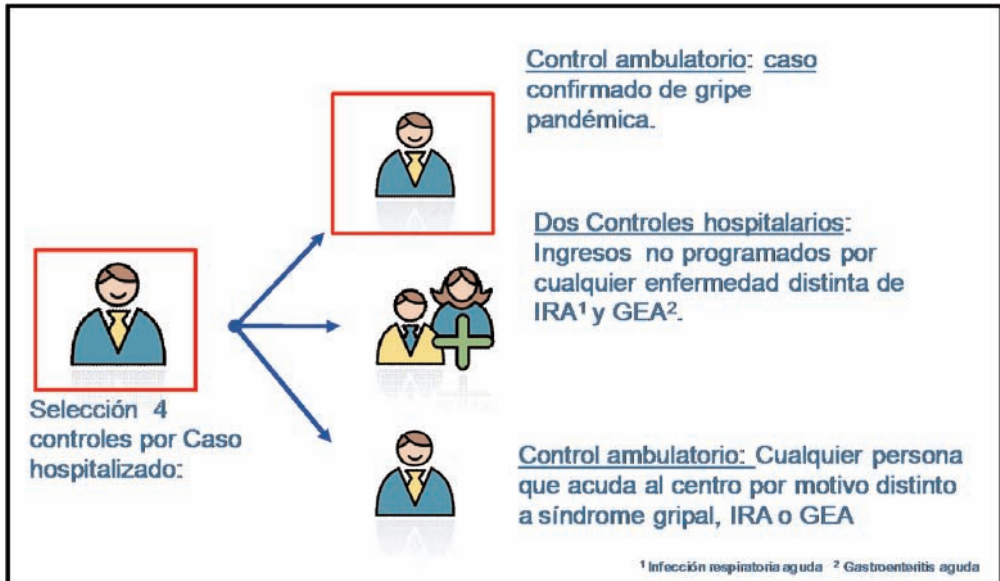
Respiratorias (CIBERes) u otros profesionales dispuestos a colaborar en esta iniciativa.

Puesto que CIBERes también realizaba un proyecto sobre la caracterización clínica y biológica de gripe (H1N1) 2009 en el marco del Programa de Investigación sobre la gripe A(H1N1) en España del Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN), desde el primer momento se planteó que por criterios de eficiencia y de responsabilidad institucional había que compartir la información de los casos y de ningún modo duplicar la búsqueda de datos. Los hospitales participantes se relacionan en el anexo 1.

Selección de casos y controles. En cada uno de los hospitales participantes se seleccionaron casos hospitalizados por síndrome gripal, infección respiratoria (incluyendo neumonías), shock séptico o fallo multiorgánico que hubieran sido confirmados para virus de la gripe pandémica (H1N1) 2009. Se excluyeron los casos nosocomiales.

Para cada caso incluido se seleccionaron cuatro controles emparejados por edad, fecha de hospitalización y provincia de residencia (figura 1). Su definición y selección es diferente en función de los objetivos de investigación a los que se pretende dar respuesta. Así, para el objetivo 1 el control había de ser una persona que tuviera gripe (H1N1) 2009 confirmada por laboratorio pero que no hubiera requerido ingreso hospitalario. Para los objetivos 2 a 6 los controles habían de ser personas que no hubieran enfermado de gripe pandémica. Dos de estos controles debían ser pacientes hospitalizados en el mismo hospital que el caso pero por motivos distintos a infección respiratoria aguda, síndrome gripal, shock séptico o fallo multiorgánico. El otro control se seleccionaba entre pacientes que acudieran a un centro ambulatorio por cualquier motivo distinto a infección respiratoria aguda o síndrome gripal.

Figura 1
Esquema de selección de controles para los casos



Tanto en los casos como en los controles era criterio de exclusión haber tenido gastroenteritis aguda en los 7 días previos al ingreso (del caso hospitalario o del caso con el que estaba emparejado si se trataba de un control).

Tamaño de la muestra. El cálculo del tamaño de la muestra necesaria para realizar el estudio de casos y controles se realizó con los criterios propuestos por Schlesselman⁵³, considerando los diferentes objetivos planteados y asumiendo siempre un error alfa bilateral de 0,05 y una potencia estadística de 0,80. Puesto que en el mismo estudio investigan diferentes aspectos, se respetó el supuesto más conservador y el número mínimo de sujetos a incluir, considerando un incremento del 10% por posibles pérdidas, fue de 720 casos hospitalizados, 720 casos ambulatorios, 720 controles ambulatorios y 1440 controles hospitalarios.

Recogida de la información. Tanto en los casos como en los controles además de la

edad, el sexo, la etnia, el país de nacimiento y la condición socioeconómica, se recogieron las condiciones médicas subyacentes, los antecedentes de utilización profiláctica de antivirales, los antecedentes de vacunación para las vacunas cuya efectividad se quiere evaluar, y los hábitos durante los 7 días previos a la fecha de hospitalización (o del caso con el que está emparejado si se trata de un control) en relación a la higiene de manos, higiene respiratoria y utilización de medios de transporte.

En los casos se recogieron, además, variables relativas al tratamiento antiviral, evolución de la enfermedad a los 45 días, complicaciones y muerte.

Tanto para los casos como para los controles se consideró que existía antecedente de vacunación si así constaba en la historia clínica del paciente o en el registro de vacunaciones del centro de salud o del hospital o en el carnet vacunal del paciente, y si habían recibido las vacunas investigadas 15 días

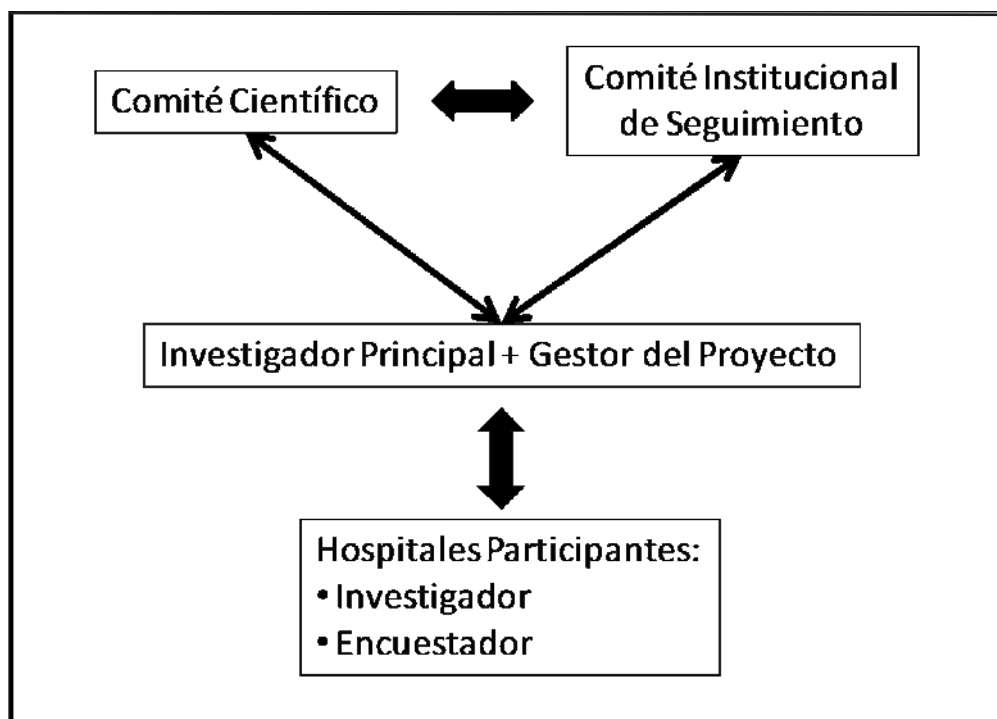
antes de la fecha del ingreso hospitalario o de la fecha del caso con el que estaba emparejado.

Confidencialidad de los datos y aspectos éticos. La información recogida en el estudio se ha tratado confidencialmente, cumpliendo en todo momento las disposiciones vigentes. El proyecto se presentó a los Comité de Ética e Investigación (CEIC) del Consorci Mar Parc de Salut de Barcelona, como centro vinculado al CIBERESP y a los CEICs del resto de hospitales participantes. Toda la información está protegida de acuerdo con los procedimientos de almacenamiento de datos. Durante el estudio se

rios, los casos ambulatorios, los controles hospitalarios y los controles ambulatorios.

Estructura organizativa. Puesto que se trataba de un proyecto complejo tanto por el número de centros participantes como por la diversidad de controles requeridos para alcanzar los objetivos previstos y, sobre todo, porque el objeto de investigación (la gripe pandémica) era centro de atención de los ciudadanos y de los medios, afectando de manera muy sustancial a los Servicios de Salud Pública, propusimos una estructura organizativa que permitiera que el seguimiento y adaptación del proyecto a la situación de la pandemia en cada momento no

Figura 2
Estructura organizativa del proyecto



siguieron en todo momento las directrices nacionales e internacionales. Se dispuso de modelos de hojas de consentimiento informado específicas para los casos hospita-

dependieran exclusivamente del investigador principal y del gestor del proyecto. Concretamente se crearon dos organismos de apoyo al proyecto: un Comité Científico y

Coordinador cuya función fuera la de velar por la adecuación de la metodología y del plan de trabajo a los objetivos planteados y un Comité Institucional de Seguimiento que velara porque el proyecto se desarrollase teniendo en cuenta los objetivos de las administraciones e instituciones implicadas en relación a los planes para hacer frente a la pandemia gripal y a los planes de investigación. El Comité Científico está formado por 9 investigadores miembros de CIBERESP, un representante del CIBER Respiratorio, un representante de la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI) y 4 representantes de los Servicios de Vigilancia de las comunidades autónomas participantes. El Comité Institucional de Seguimiento está formado por los representantes de los comités de dirección de CIBERESP, CIBERes y REIPI, un representante del Centro Nacional de Epidemiología, un representante del Ministerio de Sanidad y Política Social y un representante de la Dirección General de Salud Pública de cada CCAA participante (figura 2).

MODIFICACIONES REALIZADAS EN RELACIÓN AL PLAN PREVISTO

Dada la situación epidemiológica de franca recesión de la ola pandémica a partir de la semana 46 en todas las CCAA participantes (y también a nivel de todo el estado español), y considerando que en todos los centros participantes se habían producido ya un número de casos superior al previsto como necesario para el proyecto (25 casos por centro), se modificó el plan de trabajo en el sentido de poder recoger los casos incidentes de manera retrospectiva.

SITUACIÓN ACTUAL DEL PROYECTO Y PERSPECTIVAS

En las figuras 3 a 6 se representa la proporción de las encuestas incluidas en el proyecto a 26 de octubre de 2010 tanto a nivel general como por CCAA. Donde mayor dificultad hubo fue en el reclutamiento de los controles,

faltando por informatizar algunas encuestas. Actualmente el proyecto se encuentra en una fase de validación de los datos y de recuperación de información faltante en la base de datos, la cual se ha solicitado a los diferentes responsables de cada CCAA, por lo que se espera completar las bases de datos y proceder al análisis en las próximas semanas. Como la OMS en fecha 10 de agosto de 2010 declaró que la alerta por gripe pandémica pasaba de la fase 6 a la fase de período postpandémico y dado que en el hemisferio sur hubo circulación de diversos virus de la gripe con un comportamiento estacional del virus pandémico, para la temporada 2010-2011 se incluirán casos producidos por cualquier virus de la gripe con sus correspondientes controles y no sólo los producidos por el virus (H1N1) 2009.

LECCIONES APRENDIDAS Y REFLEXIONES PARA EL FUTURO

Después de un año de desarrollo del plan de trabajo han aflorado diversas reflexiones que deberíamos tener en cuenta para mejorar la planificación y la gestión de proyectos futuros en situaciones de crisis de salud pública similares a las que rodearon la aparición de la pandemia y actuaciones de control posteriores.

A continuación se relacionan algunas de estas reflexiones:

1. El hecho de haber contado con un Comité Institucional de Seguimiento desde las fases iniciales del proyecto y con la implicación de investigadores de las Direcciones Generales de Salud Pública de las comunidades autónomas participantes fue fundamental para adaptar el plan de trabajo a la situación de la pandemia, especialmente en la fase posterior al pico de la onda pandémica.

2. La investigación sobre un problema agudo en la comunidad se hizo presentando los proyectos a los CEICs de los hospitales participantes y éstos resolvieron en sus plazos habituales no adaptados a situaciones

Figura 3
Casos y controles reclutados a 26 de octubre de 2010

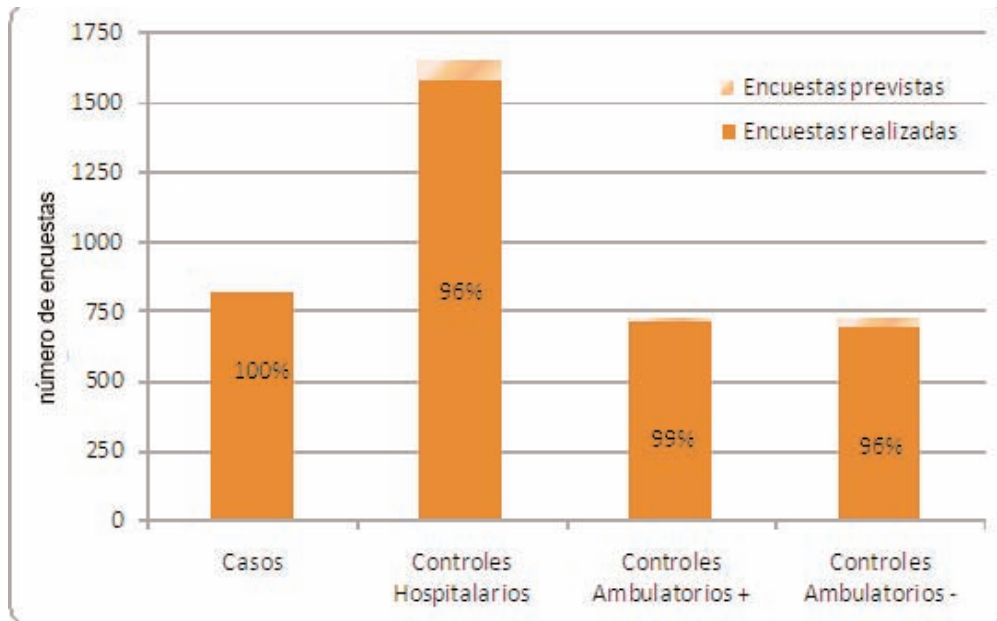


Figura 4
Casos incluidos a 26 de octubre de 2010 por CCAA

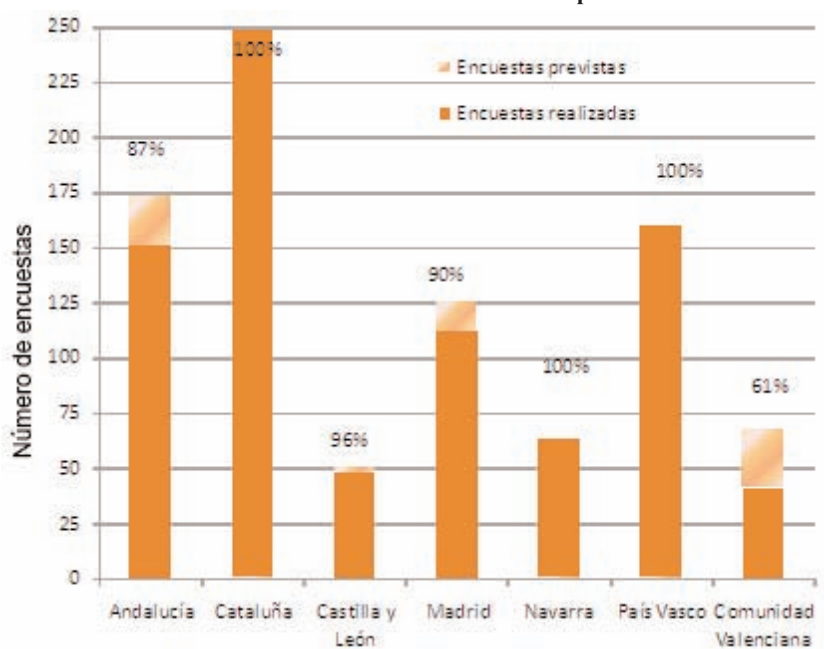
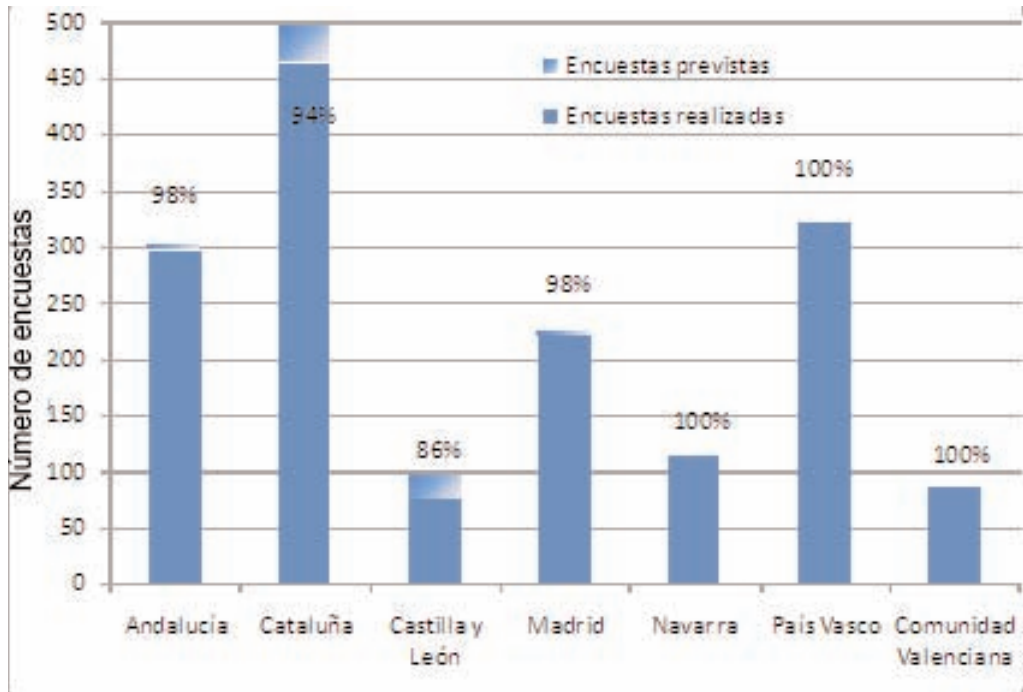


Figura 5
Controles hospitalarios incluidos a 26 de octubre de 2010 por CCAA



excepcionales. Ello supuso que tan sólo 7 de los 36 hospitales pudieran empezar en la segunda quincena de noviembre de 2009 y la mayoría de las autorizaciones se tuvieron en el mes de enero de 2010, cuando hacía más de un mes que había finalizado la onda pandémica. Como señala en una reciente publicación Menikoff⁵⁴, la revisión de los protocolos en los estudios multicéntricos por parte de múltiples equipos puede suponer un consumo de recursos y un retraso en la investigación que quizás debería hacer reconsiderar el procedimiento.

3. Por tratarse de un proyecto cuyo trabajo de campo debía hacerse de manera concentrada en el tiempo, hubo dificultades para encontrar encuestadores con un perfil apropiado que pudieran optar a las modalidades ofertadas de cobro mediante contrato temporal o mediante facturas. Habría que buscar procedimientos más ágiles de remuneración

a los encuestadores en este tipo de proyectos.

4. La onda pandémica tuvo una evolución mucho más rápida de lo previsto, lo cual implicó que se realizara una recogida retrospectiva de la información. A pesar de que las personas encuestadas mostraron una muy buena colaboración, el proceso de obtención del consentimiento informado resultó más complicado logísticamente (en muchos casos fue por correo postal), más lento y más costoso económicamente de lo que se había previsto.

Para finalizar, queremos destacar que, como han señalado algunos autores⁵⁵, el patrón de transmisibilidad del virus de la gripe pandémica (H1N1) 2009 no difiere sustancialmente del de los virus que ocasionan las epidemias estacionales, por lo que los resultados de este estudio con datos referi-

dos a una onda pandémica y a una epidemia estacional pueden ser de gran utilidad para definir las medidas farmacológicas más efectivas, así como los grupos de población más vulnerables, no sólo en posteriores ondas pandémicas sino también en las epidemias gripales que prácticamente cada invierno ocasionan un importante incremento en la demanda de los servicios asistenciales, con la consiguiente presión a las Administraciones Sanitarias⁵⁶.

Además, la valoración de la efectividad de las medidas no farmacológicas que finalmente se obtenga de este estudio contribuirá a mejorar el conocimiento la prevención y control de cualquier otra infección respiratoria que pueda emerger y constituir una amenaza para la salud de la comunidad.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo está financiado por el Instituto de Salud Carlos III (Proyecto GR09/0030). Agradecemos la colaboración prestada a los médicos de las Redes Centinela de las Comunidades Autónomas participantes y a las personas que han realizado las encuestas a los pacientes incluidos en el estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses. En: Knipe DM, Howley PM, editores. *Fields Virology*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2007.p.1691-740.
2. Treanor JJ. Influenza viruses, including avian influenza and swine influenza. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010.p. 2265-88.
3. Miller MA, Vibournd C, Balinska M, Simonsen L. The signature features of influenza pandemics-implication for policy. *N Engl J Med*. 2009; 360:2595-8.
4. CDC. Swine influenza A(H1N1) infection in two children-Southern California, March-April 2009. *MMWR*. 2009; 58: 400-2.
5. Aoki FY, Boivin G, Roberts N. Influenza virus sus-

ceptibility and resistance to oseltamivir. *Antivir Ther*. 2007; 12:603-16.

6. Cher SM, Wagstaff AJ. Zanamivir. An update of its use in influenza. *Drugs*. 2002; 62: 71-106.

7. Moscano SA. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1363-73.

8. Lee VJ, Yap J, Cook AR, Chen MI, Joshua KT, Tan BH et al. Oseltamivir ring prophylaxis for containment of 2009 (H1N1) influenza outbreaks. *N Engl J Med*. 2010; 362: 2166-74.

9. Kar-Purkayastha I, Ingram C, Maguire H, Roche A. The importance of school and social activities in the transmission of influenza A(H1N1)v: England, April-June 2009. *Euro Surveill*. 2009; 14: 174-7.

10. Jefferson T, Jones M, Doshi P, del Mar C. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009; 339: b5106.

11. Gani R, Hughes H, Fleming D, Griffin T, Medlock J, Leach S. Potential impact of antiviral drug use during influenza pandemic. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11:1-12.

12. Falagas M, Koletsis P, Vouloumanou E, Rafailidis P, Kapaskelis AM, Rello J. Effectiveness and safety of neuraminidase inhibitors in reducing influenza complications: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemoth*. 2010; 65: 1330-1346.

13. Jain S, Kamimoto L, Bramley A, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *New Engl J Med*. 2009; 361: 1935-44.

14. Herrera GA, Iwanwe MK, Cortese M, Gershman K, Shipe A, Averhoff F et al. Influenza vaccine effectiveness among 50-64 years-old persons during a season of poor antigenic match between vaccine and circulating influenza strains. Colorado, United States, 2003-2004. *Vaccine*. 2007; 25: 154-60.

15. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, Murdoch M, McFaden R, Hauge M et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy working adults. *N Eng J Med*. 1995; 333: 889-93.

16. Jefferson TO, Rivetti D, Di Pietrantonj, Rivetti A, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; CD001269.

17. Bridges CB, Katz JM, Cox NJ. Inactivated influenza vaccines. En: Plotkin SA, Orenstein W, Offit P, edi-

- tores. *Vaccines*. 5^a ed. Philadelphia: Saunders; 2008.p. 259-90.
18. Fine AD, Bridges CB, Dde Guzman AM, Glover L, Zeller B, Wong SJ et al. Influenza A among patients with human immunodeficiency virus: an outbreak of infection at a residential facility in New York. *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 1784-91.
19. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger JW, Dinant GJ, Knottnerus SA. The efficacy of influenza vaccination in the elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA*. 1994; 272:1661-5.
20. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet*. 2005; 366: 1165-74.
21. Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, Hall WN, Kendall AP, Bregman DJ et al. Efficacy of influenza vaccine in nursing homes. Reduction in illness and complications during an influenza A(H3N2) epidemic. *JAMA*. 1985; 253: 1136-9.
22. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, Mullooly JR, Hak E. Effectiveness of influenza vaccine in the community dwelling elderly. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1373-81.
23. Jackson LA, Nelson JC, Benson P, Neuzil M, Reid RT, Psaty BM et al. Functional status is a confounder of the association of influenza vaccine and risk of all cause mortality in senior. *Int J Epidemiol*. 2006; 35: 345-52
24. Simonsen L, Viboud C, Taylor RF. Effectiveness of influenza vaccination. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2729-30.
25. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferretti E, Thorning S, Thomas RE et al. Vaccines for preventing influenza for elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; CD004876.
26. Jefferson T, Rivetti T, Harnden A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; CD004879.
27. Basta NE, Chao DL, Halloran ME, Matrajt L, Longini IM. Strategies for pandemic and seasonal influenza vaccination of school-children in the United States. *Am J Epidemiol*. 2009; 170: 679-86.
28. Domínguez A, Salleras L, Fedson D, Izquierdo C, Ruiz L, Ciruela P et al. Effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly people in Catalonia: a case control study. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1250-7.
29. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, Ansa X, Vilanova A, Rodríguez T, Llor C. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN study. *Clin Infect Dis*. 2006; 43: 860-8.
30. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams A et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2003; 348:1747-55.
31. Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccination during an influenza season among elderly persons with chronic lung diseases. *Vaccine*. 1999; 17 (suppl. 1):S91-3.
32. Wagner C, Popp W, Posch M, Vlasich C, Rosenberg-Spitz A. Impact of pneumococcal vaccination on morbidity and mortality of geriatric patients: a case-controlled study. *Gerontology*. 2003;49:246-50.
33. Vila-Córcoles A, Salsench E, Rodríguez-Blanco T, de Diego C, Valdivieso A, Hospital J et al. Clinical effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia in middle-aged and older adults: a matched case-control study. *Vaccine*. 2009; 27:1504-10.
34. Domínguez A, Izquierdo C, Salleras L, Ruiz L, Sousa D, Bayas J-M et al. Effectiveness of the pneumococcal polysaccharide vaccine in Preventing Pneumonia in the elderly. *Eur Respir J*. 2010; 36: 608-614.
35. Ansaldi F, Turello V, Lai P, Bartone G, de Luca S, Rosselli R et al. Effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine in preventing pneumonia and non-invasive pneumococcal infection in elderly people: a large-scale retrospective cohort study. *J Int Med Res*. 2005; 33:490-500.
36. Skull SA, Andrews RM, Byrnes GB, Kelly HA, Nolan TM, Brown GV, Campbell D. Prevention of community-acquired pneumonia among a cohort of hospitalized elderly: benefit due to influenza and pneumococcal vaccination not demonstrated. *Vaccine*. 2007; 25:4631-40.
37. Madhi SA, Klugman KP and the Vaccine Trialist Group. A role for the *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonias. *Nat Med*. 2004; 10: 811-3.
38. Rubin JI, McGarry LJ, Lugman KP, Strutton DR, Gilmore KE, Weinstein MC. Public health and economic impact of vaccination with 7-valent pneumococcal vaccine (PCV7) in the context of the annual epidemic and a severe influenza pandemic. *BMC Infect Dis*. 2010; 21 (10): 14.

39. Louie J, Jean C, Chen TH, Park S, Ueki R, Harper T et al. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1)-United States, May- August 2009. *MMWR*. 2009; 58:1-4.
40. Shanon S, Louie J, Siniscalchi A, Rico E, Ritcher D, Hernández R et al. Surveillance of pediatric deaths associated with 2009 pandemic A (H1N1) virus infection- United States, April- August 2009. *MMWR*. 2009; 58:941-7.
41. ECDC. Personal (non-pharmaceutical) protective measures for reducing transmission of human influenza-Interim ECDC Recommendations, October 2006.
42. Ryan MA, Christian RS, Wolrabe J. Handwashing and respiratory illness among young adults and military training. *Am J Prev Med*. 2001; 21: 79-82.
43. Wu J, Xu F, Zhou W, Feikin DR, Lin CY, He X et al. Risk factors for SARS among persons without known contacts with SARS patients, Beijing, China. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10: 210-6.
44. Lau JTF, Lau M, Yang X. SARS transmission, risk factors, and prevention in Hong Kong. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10: 587-92.
45. Heyman A, Chodik G, Reichman B, Kokia E, Laufer J. Influence of school closure on the incidence of viral respiratory diseases among children and on health care utilization. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: 675-7.
46. Cauchemez S, Valleron AJ, Boëlle P-Y, Flahault A, Fergusson NM. Estimating the impact of school closure on influenza transmission from sentinel data. *Nature*. 2008; 452:750-4.
47. Wu JT, Cowling BJ, Lau E HY, Ip KM, Ho LM, Tsang T et al. School closure and mitigation of pandemic (H1N1) 2009, Hong Kong. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16: 538-41.
48. Kahn LH. Pandemic influenza school closure policies. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13: 344-5.
49. Effer PV, Carcione D, Giele C, Dowse GK, Goggin L, Mak DB. Household response to pandemic (H1N1) 2009-related school closures, Perth, Western Australia. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16: 205-11.
50. Hatchet TJ, Mecher CE, Lipsitch M. Public health interventions and epidemic intensity during the 1919 influenza pandemic. *PNAS*. 2007; 104: 7582-7.
51. Markel H, Lipman HB, Navarro JA, Sloan A, Michalsen JR, Stern AM, Cetron MS. Nonpharmaceutical interventions implemented by US cities during the 1918-1919 influenza pandemic. *JAMA*. 2007; 298: 643-54.
52. Ferguson NM, Cummings DAT, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DS . Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature*. 2006; 442: 448-51.
53. Schlesselman JJ. Case-control studies. Design, conduct, analysis. New York: Oxford University Press; 1982.p.144-70.
54. Menikoff J. The paradoxical problem with multiple-IRB review. *N Engl J Med*. 2010; 363:1591-93.
55. Cowling BJ, Chan K H, Fang VJ, Lau LH, So HC, Fung ROP, et al. Comparative epidemiology of pandemic and seasonal influenza A in households. *N Engl J Med*. 2010; 362: 2175-84.
56. Cilla G, Pérez-Trallero E. Pandemia de influenza A(H1N1) 2009, 6 meses de experiencia. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135:21-2.

Anexo 1

Hospitales participantes

Cataluña: Hospital Juan XXIII, Hospital Vall d'Hebrón, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospital del Mar, Hospital Germans Trias, Hospital de Sant Pau, Hospital Clínic, Hospital de Sabadell, Hospital Arnau de Vilanova, Hospital San Juan de Dios;

Andalucía: Hospital Virgen del Rocío (Sevilla), Complejo Hospitalario Universitario de Jaén, Hospital Carlos Haya, (Málaga), Complejo Hospitalario de Torrecárdenas (Almería) y Hospital Virgen de las Nieves de Granada.

Madrid: Hospital Gregorio Marañón, Hospital 12 de Octubre, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Hospital de la Paz y Hospital de Getafe

País Vasco: Hospital de Cruces, Hospital de Basurto, Hospital de Donostia, Hospital de Txagorritxu, Hospital de Galdakao, Hospital de Santiago, Hospital de San Eloy, Hospital de Zumárraga, Hospital de Mendaro y Hospital de Bidassoa.

Comunidad Valenciana: Hospital Doctor Peset y Hospital Clínico Universitario.

Castilla León: Complejo Asistencial de León, Complejo asistencial de Burgos y Hospital El Bierzo.

Navarra: Hospital de Navarra y Hospital Virgen Camino.

Anexo 2

Miembros del Grupo de Trabajo del Proyecto CIBERESP de Casos y Controles sobre la Gripe Pandémica

Andalucía: Ernestina Azor (Médico Centinela), Miguel Angel Bueno (Complejo Hospitalario de Jaén), Manuel Carnero (Hospital Virgen de la Victoria), Jerónimo Carrillo (Médico Centinela), Fernández-Crehuet Joaquín (Hospital Virgen de la Victoria), Víctor Fuentes (Hospital Costa del Sol), Virtudes Gallardo (Servicio de Epidemiología), M^a Luisa Gómez (Complejo Hospitalario de Jaén), Reyes López (Hospital Infanta Elena de Huelva), José Ramón Maldonado (Hospital de Torrecárdenas), Marcial Mariscal (Complejo Hospitalario de Jaén), Belén Martínez (Complejo Hospitalario de Jaén), Jose M^a Mayoral (Servicio de Epidemiología), Áurea Morillo (Hospital Virgen del Rocío), Rosa Moyano (Médico Centinela), Jose M^a Navarro (Laboratorio de Referencia de Gripe), Juan Antonio Navarro (Médico Centinela), Salvador Oña (Hospital Carlos Haya), Esteban Pérez (Servicio de Epidemiología), M^a José Pérez (Hospital Virgen de Valme), Mercedes Pérez (Laboratorio de Referencia de Gripe), Juan Pedro Quesada (Complejo Hospitalario de Jaén), Jorge del Diego Salas (Hospital Virgen de la Victoria), María Sillero (Complejo Hospitalario de Jaén), M^a Carmen Ubago (Hospital Virgen de las Nieves), Manuel Vázquez (Médico Centinela), Francisco Zafra (Médico Centinela), Manuel Zarzuela (Hospital Puerta del Mar). **Comunidad Valenciana:** José Blanquer (Hospital Clínico de Valen-

cia), María Morales (Hospital Doctor Peset). **Castilla y León:** Demetrio Carriedo (Complejo Asistencial de León), José Javier Castrodeza (Dirección General de Salud Pública, Desarrollo e Innovación), Florentino Díez (Complejo Asistencial de León), Isabel Fernández (Complejo Asistencial de León), Silvia Fernandez (Complejo Asistencial de León), Ignacio Ledesma (Complejo Asistencial de León), Raul Ortiz de Lejarazu (Centro Nacional de Gripe de Valladolid), Juan Ortiz de Saracho (Hospital El Bierzo), Alberto Pérez (Dirección General de Salud Pública, Desarrollo e Innovación), Ana Pueyo (Complejo Asistencial de Burgos), Pedro Redondo (Servicio Territorial de Sanidad y Bienestar Social de León), Juan Ortiz (Hospital del Bierzo), José Luis Viejo (Complejo Asistencial de Burgos). **Cataluña:** Alvar Agustí (Hospital Clínic de Barcelona), Ferrán Barbé (Hospital Arnau de Vilanova), Lluís Blanch (Hospital de Sabadell), Xavier Bonfill (Hospital de Sant Pau), Eva Borràs (Dirección General de Salud Pública), Carlos Bravo (Hospital Vall d'Hebrón), Francesc Calafell (Universitat Pompeu Fabra), Joan Cayla (Agencia de Salud Publica de Barcelona), Ignacio Garcia (Hospital Germans Trias i Pujol), Juan Jose Garcia (Hospital Sant Joan de Deu), Joaquim Gea (Hospital del Mar), Ned Hayes (Hospital Clínic_CRESIB), Juan Pablo Horcajada (Hospital del Mar), Joaquin López-Contreras (Hospital de Sant Pau), Ana Martínez (Dirección General de Salud Pública), Fernando Moraga (Hospital Vall d'Hebrón), Gemma Navarro (Hospital de Sabadell), Virginia Pomar (Hospital de Sant Pau), María Teresa Puig (Hospital de Sant Pau), Tomas Pumarola (Laboratorio de Referencia de Gripe), Antoni Rosell (Hospital de Bellvitge), Juan Ruiz (Hospital Germans Trias i Pujol), Marc Saez (Universidad de Girona), Núria Torner (Dirección General de Salud Pública), Antoni Torres (Hospital Clínic de Barcelona), Cecilia Tortajada (Agencia de Salud Publica de Barcelona), Antoni Trilla (Hospital Clínic de Barcelona), Ana Vilella (Hospital Clínic de Barcelona). **Madrid:**

Carlos Álvarez (Hospital 12 de Octubre), Fernando Baquero (Hospital Universitario Ramón y Cajal), Rafael Cantón (Hospital Universitario Ramón y Cajal), Esther Córdoba (Area de Epidemiología de la Comunidad de Madrid), María Enríquez (Hospital 12 de Octubre), Juan García (Area de Epidemiología de la Comunidad de Madrid), Ricard Génova (Area de Epidemiología de la Comunidad de Madrid), Elisa Gil (Area de Epidemiología de la Comunidad de Madrid), Susana Jiménez (Area de Epidemiología de la Comunidad de Madrid), Josefina López (Area de Epidemiología de la Comunidad de Madrid), Fernando Martín (Area de Epidemiología de la Comunidad de Madrid), María Luisa Martínez (Area de Epidemiología de la Comunidad de Madrid), José Ramón Paño (Hospital Universitario La Paz), Francisco Pozo (Hospital 12 de octubre), Ana Robustillo (Hospital Universitario Ramón y Cajal), Elena Rodríguez (Area de Epidemiología de la Comunidad de Madrid), María Romero (Hospital Universitario La Paz), Silvia Sánchez (Area de Epidemiología de la Comunidad de Madrid), M^a Angeles Valdeón (Hospital Universitario Ramón y Cajal), Cenegundis Valdés (Area de Epidemiología de la Comunidad de Madrid). **Navarra:** Patricia Fanlo (Hospital Virgen del Camino), Francisco Gil (Hospital Virgen del Camino), Antonia Martínez (Instituto de Salud Pública), Leyre Martínez (Instituto de Salud Pública), María Ruiz (Hospital Virgen del Camino). **País Vasco:** Urko Aguirre (Hospital Galdakao), José María Antoñana (Hospital de Cruces), Javier Arístegui (Hospital Basurto), Itziar Astigarraga (Hospital de Cruces), Amaia Bilbao (Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias), Alberto Caspelastegui (Hospital Galdakao), Gustavo Cilla (Hospital Donostia), Antonio Escobar (Hospital Basurto), Pedro Pablo España (Hospital Galdakao), Felipe Esteban (Hospital Txagorritxu), Carmen Garaizar (Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias), Susana García (Hospital Galdakao), Javier Korta (Hospital Donostia), José Luis Lobo (Hospital Txagorritxu),

Emilio Pérez Trallero (Hospital Donostia), Jose Ignacio Pijoan (Hospital de Cruces), , José María Quintana (Hospital Galdakao), Mikel Santiago (Hospital de Cruces), Cristina Sarasqueta (Hospital Donostia), Eva Tato (Hospital Txagorritxu).

COLABORACIÓN ESPECIAL**UTILIZACIÓN DE SERVICIOS Y COSTES DE LOS PACIENTES
CON GRIPE (H1N1) 2009 EN ESPAÑA: ANTECEDENTES
Y PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN (*)**

Olatz Garin (1,2), Mariana Galante (1), Anna García-Altés (3), Elisa Sicuri (1,4), Francesc Cots (5), Manel Nebot (6), Montse Ferrer (1,2,7), Angela Dominguez (8) y Jordi Alonso (1,2,9).

- (1) Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP
(2) Grupo de Investigación en Servicios Sanitarios, IMIM- Hospital del Mar
(3) Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut, Generalitat de Catalunya
(4) Centro de Investigación en Salud Internacional de Barcelona (CRESIB, Hospital Clínic-Universitat de Barcelona)
(5) Servicio de Evaluación de Epidemiología Clínica, Parc de Salut Mar
(6) Servicio de Evaluación y Métodos de Investigación. Agencia de Salud Pública de Barcelona
(7) Universidad Autónoma de Barcelona
(8) Universidad de Barcelona
(9) Universidad Pompeu Fabra, Barcelona
(*) Estudio financiado por el Instituto de Salud Carlos III, ISCIII GR09/0026

RESUMEN

Las epidemias de gripe son causa de morbi-mortalidad y tienen un gran impacto socio-económico. Ocasionalmente, los brotes de gripe generan pandemias. La última originada por el virus de la Gripe (H1N1)2009. Teniendo en cuenta la evidencia actualmente disponible y siendo la gripe una de las enfermedades de mayor impacto epidemiológico y máxima relevancia en la gestión de los servicios sanitarios, la evaluación de la utilización de recursos socio-sanitarios y sus costes asociados debería ser prioritaria. Con el objetivo de dar respuesta a esta necesidad se puso en marcha este estudio, cuyo protocolo de investigación se detalla en este manuscrito. Se trata de un estudio observacional, longitudinal y multicéntrico que pretende comparar los costes sanitarios con los derivados de la pérdida de productividad, así como estimar los costes incrementales y el coste-utilidad de las intervenciones de prevención y tratamiento, todo ello en pacientes hospitalizados y ambulatorios. Se recogerá (evaluación basal y seguimiento) información sociodemográfica, clínica, de utilización de recursos socio-sanitarios y estado de salud. Los análisis se realizarán bajo la perspectiva de la sociedad y el enfoque de la incidencia. Para la valoración monetaria se imputará el coste unitario a la frecuencia de utilización. Se calcularán los costes incrementales de las estrategias de prevención y tratamiento. El coste-utilidad se estimará a partir de la pérdida de utilidad y se analizará la pérdida global de años de vida ajustados por calidad. Nuestro estudio aportará información original que permitirá estimar el impacto económico de la gripe y ayudará en la toma de decisiones en la gestión sanitaria.

Palabras clave: Influenza humana. Investigación sobre Servicios Sanitarios. Economía de la salud.

ABSTRACT**Use of Services and Costs in Patients with
Influenza (H1N1) 2009 in Spain: Back-
ground and Research Protocol**

Influenza epidemics cause not only both morbidity and mortality but also have a great socio-economic impact. Occasionally, influenza infections become pandemics, such as the case of the last influenza (H1N1) 2009 virus outbreak. Taking into account the current available evidence, and being the flu syndrome a main cause of epidemiologic impact of maximum relevance for health services managers, the evaluation of health and social resources use and its associated costs should be a priority. With the objective of addressing that need, this study was set in motion. Its research protocol is presented in this manuscript. It is an observational, longitudinal and multicentric study, that aims to compare the sanitary costs with those derived from loss of productivity; as well as to estimate the incremental costs and cost-utility of prevention and treatments intervention; in both hospitalized and outpatients. Socio-demographic and clinical variables, use of resources and health status of patients will be collected (baseline and follow-up evaluations). Analyses will be conducted from the society prospective, and incidence approach. Unitary costs will be imputed to the use frequency for the monetary assessment. Incremental costs of prevention strategies and treatments will also be calculated. Cost-utility will be estimated from the loss of utility; and also loss of quality-adjusted life years will be analyzed. Our study will contribute with original information for estimating the economic impact of flu, and help health management decision making.

Keywords: Influenza, human. Health services research. Health economics.

Correspondencia:

Jordi Alonso

Grupo de Investigación en Servicios Sanitarios

IMIM- Hospital del Mar

jalonso@imim.es

INTRODUCCIÓN

La gripe es una enfermedad de distribución global y de gran importancia para la salud pública¹. Cada año, la epidemia de gripe no sólo es causa de morbi-mortalidad, sino que tienen un gran impacto económico sobre los individuos y los sistemas de salud. Este impacto se debe tanto a la pérdida de productividad (de pacientes y cuidadores), como al tratamiento médico asociado a la enfermedad y a los costes indirectos de las medidas de prevención y tratamiento^{2,3}. Ocasionalmente, los brotes de gripe alcanzan una amplia extensión geográfica generando pandemias. Tales fueron los casos de las pandemias de 1918, 1957 y 1968 el siglo pasado⁴ y la última pandemia originada por el virus de la Gripe (H1N1) 2009 el año pasado⁵.

La mayor parte de la evidencia existente a cerca de los costes asociados a la gripe se centra en la evaluación económica de medidas de prevención y tratamiento. Así, la vacunación ha demostrado ser claramente coste-efectiva⁶, recomendándose en grupos de riesgo⁷, aunque su extensión a población trabajadora adulta es aún discutida^{8,9}.

En el caso de la Gripe(H1N1) 2009, la mayoría de los estudios llevados a cabo de manera predictiva y que utilizaron modelos de simulación, concluyeron que los programas de vacunación masiva serían coste-efectivos. Sin embargo, las tasas de ataque consideradas en los modelos fueron sobreestimadas¹⁰⁻¹³.

Respecto a las evaluaciones económicas de los tratamientos para la gripe estacional, los datos publicados indican que los inhibidores de la neuraminidasa son coste-efectivos comparados con el tratamiento habitual (en adultos sanos, niños y grupos de riesgo)^{6,14-17}; con un coste incremental por años de vida ajustados por calidad (AVACs) inferior al estándar propuesto de 30.000 libras esterlinas (aproximadamente €45.000)^{18,19}.

Sin embargo, estas evaluaciones no son totalmente extrapolables al caso de la gripe pandémica, teniendo en cuenta que la evidencia sobre los efectos adversos es limitada²⁰.

La vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente ha mostrado ser efectiva para la prevención de la neumonía bacteriémica por neumococo en población adulta inmuno-competente²¹⁻²³, y además reduce los ingresos en las unidades de cuidados intensivos y la mortalidad en los pacientes ingresados por neumonía^{24,25}. Con respecto a la gripe (H1N1) 2009, los modelos predictivos estimaron que el uso de la vacuna pneumococcica conjugada 7-valente sería coste-efectiva para la prevención de muerte y neumonía en niños²⁶.

También existe evidencia sobre el impacto económico global de la gripe, basada en distintas aproximaciones (tabla 1). En Estados Unidos en el año 2003, Molinari et al. estimaron un coste anual de 87,1 billones de dólares (del 0,24 al 0,79% del PIB) producido por la gripe estacional desde la perspectiva de la sociedad²⁷. En España, Badia et al. estimaron un coste de 1.036,9 millones de euros calculado teniendo en cuenta el coste medido por caso y la incidencia anual de la gripe en la temporada 1999-2000. También existen algunos estudios que evalúan el impacto económico desde la perspectiva del proveedor sanitario y otros considerando sólo poblaciones concretas²⁸⁻³⁰. En el caso de la Gripe (H1N1) 2009, la evaluación del posible impacto en el Hemisferio Norte fue realizada mediante modelos de simulación al inicio de la onda pandémica: se estimaron impactos económicos cuyos valores oscilaban entre el 0,25 y el 14% del PIB, para distintos países y diferentes escenarios de gravedad e incidencia^{12,13} (tabla 1).

La evidencia disponible sobre el coste medio por caso de gripe es menor y los resultados varían de acuerdo a la población y la perspectiva del estudio (tabla 1). Así, consi-

derando tanto la utilización de recursos sanitarios como no sanitarios, e incluyendo casos hospitalarios y ambulatorios, el coste medio por paciente en España fue de de 542,1€ hace una década³¹. En cambio, en EEUU desde la perspectiva sanitaria, los costes medios por caso hospitalizado variaban entre 2.785 y 13.159\$^{28,29,32-34}. Por otra parte, el coste medio estimado por paciente debido a la pérdida de productividad fue de 137\$ en el año 1996³⁵ (tabla 1).

A pesar de la falta de evidencia disponible y la heterogeneidad de los resultados publicados, la mayoría de los estudios concluyen que: 1) los costes por pérdida de productividad son mayores que los directamente asociados a la utilización de recursos sanitarios^{27,30,36} y 2) la distribución de los costes es asimétrica, con valores extremos correspondientes a los elevados costes generados por los pacientes con comorbilidades o mayores de 65 años^{27,29,31,32,37}.

En resumen, la mayor parte de la evidencia sobre costes de la gripe se ha generado en Estados Unidos, y la mayoría de publicaciones tienen más de una década. Generalmente además, estos estudios tienen como objetivo evaluar únicamente el coste-efectividad de medidas farmacológicas de prevención y tratamiento. Los estudios disponibles que evalúan el impacto de manera global o el coste por paciente, lo hacen a través de la modelización o simulación, incluso en algunos casos específicamente sobre poblaciones concretas o con perspectivas limitadas y utilizan datos secundarios. Teniendo en cuenta la evidencia disponible hoy en día y siendo la gripe una de las enfermedades de mayor impacto epidemiológico y máxima relevancia en la gestión de los servicios sanitarios, la evaluación de la utilización de recursos socio-sanitarios y los costes que éstos generan debería ser una prioridad en el mundo de la salud pública.

En el presente manuscrito se detalla el protocolo del estudio “Utilización de Servi-

cios Sanitarios y Costes de la Gripe A (H1N1) 2009 en España”, cuyo objetivo principal es estimar la utilización de servicios sanitarios realizada por los pacientes hospitalizados y ambulatorios con gripe (H1N1) 2009 en España, así como sus costes asociados.

El estudio es parte de la investigación sobre la gripe pandémica comisionada por el Instituto de Salud III a finales del verano del 2009 y cuyos objetivos abarcan tanto la temporada pandémica (2009-2010) como la siguiente 2010-2011.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Diseño del estudio. Se trata de un estudio observacional, longitudinal y multicéntrico, que específicamente pretende comparar los costes sanitarios con aquellos derivados de la pérdida de productividad, así como estimar los costes incrementales y el coste-utilidad de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas de prevención y tratamiento de la gripe.

La población de estudio incluye: (1) pacientes hospitalizados por síndrome gripal, infección respiratoria (incluyendo neumonías), shock séptico o fallo multiorgánico con diagnóstico confirmado de gripe (H1N1) 2009, y (2) pacientes con diagnóstico confirmado de gripe (H1N1) 2009 pero que no requieran ingreso hospitalario. Se excluyen aquellos pacientes con infección nosocomial, los que hayan sido incluidos en el estudio previamente; así como aquellos que no den su consentimiento para la participación. Los dos tipos de pacientes proceden del estudio “Factores pronósticos de la hospitalización y efectividad de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en la prevención de la gripe pandémica. Estudio de casos y controles” descrito en este mismo volumen por A Dominguez et.al.

Para llevar a cabo el estudio se consideraron suficientes 200 individuos por cada gru-

Tabla 1
Características y resultados de estudios previos publicados sobre impacto de la gripe a nivel económico

| Autor | Perspectiva | País | Temporada de la Gripe | Macro-costes | Impacto económico en %PIB | Coste por caso |
|---|-------------|-----------|-------------------------------|---|---------------------------|--|
| Impacto económico anual de la gripe estacional | | | | | | |
| Molinari NA et al | Sociedad | USA | Año 2003 | US\$ 87,1 bn | 0,24-0,79% | Calculados para pacientes que no consultan, ambulatorios y hospitalarios por grupos de edad y riesgo Media €542,1 (722,3) Mediana €426 |
| Badia X et al | Sociedad | España | 1999-2000 | €1.036,9 mill | - | |
| Simmerman JM et al | Sociedad | Tailandia | 2003-2004 | Hospitalizaciones por neumonía por influenza: US\$ 23,4 mill Gripe ambulatoria: 62,9 mill. | - | - |
| Hassan F et al | Sanitario | USA | 2003 | US\$ 76,5 mill | - | Sin comorbilidades: Media US\$ 27,85 |
| Fairbrother G, et al | Sanitario | USA | 2003-2004-2004-2005-2005-2006 | Hospitalizados US\$ 43,53 a 163,25 mill Urgencias US\$ 61,89 a 278,5 mill | - | Hospitalizados: Media US\$ 5402 Mediana US\$ 3347 Atención en urgencias Media US\$ 512 Mediana US\$ 409 |
| Coste por paciente con gripe estacional | | | | | | |
| Lambert S et al | Sociedad | Australia | 2003-2004 | - | - | Media por episodio de influenza: €522,5 (€959% 51,5-103,5) Mediana € 330,1 |
| Akasawa M et al | Empleador | USA | 1996 | - | - | Media US\$ 137 |

| | | | | | | | |
|--|---|---|--------------------------------|-------------------------------|--|--|--|
| Ampofó K et al | Estudio estimación de costes de las hospitalizaciones por gripe y sus complicaciones en niños ≤18 años | Sanitaria | USA | 2001-2002-2002-2003-2003-2004 | Costes hospitalarios/año en pediatría US\$ 37 a 100 mill | - | Mediana=US\$ 2856 (RIC=1884-5137) Media= US\$ 6124 |
| Karen R et al | Estudio de costes de las hospitalizaciones por gripe en pacientes ≤ 21 años con gripe confirmada | Sanitario | USA | 2000 - 2004 | - | - | Media US\$ 13.159 |
| Cox F et al | Estimación de costes del tratamiento de la gripe en urgencias y durante la hospitalización | Sanitario | USA | 1997-1998 | - | - | Coste medio por tratamiento en: -Urgencias US\$ 141,89 -Urgencias y hospitalización US\$ 3251,04 |
| Cox F et al | Estudio costes directos de la gripe con y sin sobreinfecciones, a partir de facturas cuyo diagnóstico primario sea la gripe. | Sanitaria: (no incluye todos los costes) | USA | 1997-1998 | - | - | Media=US\$ 702 (DE=4300) |
| Carrol NV et al | Estimación de costes directos sanitarios y por transporte médico por síndrome gripal en pacientes internados en instituciones de pacientes crónicos | Sanitario | | 1999 | - | - | Media US\$ 1341 (DE 2063) |
| Impacto económico potencial de la pandemia de Gripe A H1N1(2009) en países del hemisferio norte | | | | | | | |
| Smith D et al | Modelo de simulación para estimar el impacto económico de la Gripe A (H1N1)2009 para distintos escenarios e intervenciones | Sociedad | UK | 2009-2010 | Sin intervención: £11,8-235,5 bn | Sin intervención*: 0,7-1,4% | - |
| Keogh-Brown MR et al | Modelo de simulación para estimar el impacto económico de la Gripe A (H1N1)2009 para distintos escenarios e intervenciones | Sociedad | UK, Francia, Bélgica y Holanda | 2009-2010 | - | Sin intervención*: UK 0,37-1,32% Francia 0,29-1,03% Bélgica 0,28-1,9% Holanda 0,25-0,88% | - |

Abreviaturas: mill: millones, bn: billones, USA: Estados Unidos de América, UK: Reino Unido; *variación equivalente

po (hospitalizados y ambulatorios) en cada una de las temporadas, a partir de los cuales poder estimar el coste medio por paciente; dado que con un error alfa del 0,05 y una desviación estándar de 722,3 €³¹, el coste medio se podrá calcular con un error de 70,78€ (recorrido medio del intervalo de confianza o precisión).

Reclutamiento. Los pacientes hospitalizados incluidos en el estudio son los casos del estudio Caso-Control de efectividad (A Dominguez et al.), mientras que los ambulatorios son sus controles, y esto hace que el reclutamiento en ambos grupos sea diferente. La información basal de los pacientes que aceptan su participación en el estudio se realiza desde el hospital o centro de atención primaria (CAP) en que hayan sido reclutados. En ella la información se recoge a través de una encuesta administrada por encuestadores formados (bien de manera presencial o telefónica) y se completa con datos de la historia clínica.

Desde cada centro sanitario (hospital o CAP) se envía semanalmente la información de los nuevos pacientes incluidos en el estudio al centro coordinador del seguimiento. Estos datos se gestionan con el acuerdo entre los centros participantes y a través de un sitio web seguro, dado su carácter confidencial. Aproximadamente a los 45 días del ingreso o visita al CAP del paciente, se realiza la evaluación de seguimiento, siempre de manera telefónica y por una encuestadora entrenada.

Los pacientes son reclutados de manera prospectiva. En caso de no llegarse al objetivo del tamaño muestral, está previsto reclutar además pacientes de manera retrospectiva (A Dominguez et al). Se realizará un estudio de concordancia de la entrevista basal, administrando de nuevo a 50 individuos reclutados de manera prospectiva dicha entrevista en la evaluación de seguimiento.

Recogida de datos. La información se recoge mediante encuesta personal que se

administra justo después del reclutamiento del paciente, consta de dos partes. La primera encuesta incluye 55 preguntas que se hacen directamente al paciente o a su cuidador (en caso de incapacidad o de menores). La segunda incluye información clínica (92 variables) y se cumplimenta a partir de la historia clínica.

Encuesta basal: se recoge información sobre la fecha de ingreso/visita, las características socio-demográficas del paciente (fecha de nacimiento, sexo, país de origen, estado civil, nivel de estudios, situación laboral del paciente o responsable del hogar), el estado de salud el día del ingreso o visita al CAP y siete días antes (a través del cuestionario de salud general EuroQoL-5D), las medidas preventivas (antibióticos, antivirales, medidas higiénicas o de aislamiento), el hábito tabáquico, el consumo de sustancias y la utilización de recursos sanitarios debido al proceso gripal en los 7 días previos al ingreso o visita (visitas CAP, urgencias, consultas externas, pruebas y tratamientos). A partir de la historia clínica del paciente se recoge información adicional referente a vacunación, posibles enfermedades crónicas, comorbilidades y su tratamiento, intervenciones quirúrgicas, enfermedades autoinmunes, obesidad y otros factores de riesgo (p. ej., hipertensión, anemia), embarazo, prematuridad o desnutrición (en menores), tratamiento para el síndrome gripal y anterior al ingreso o visita al CAP. Finalmente, la encuesta basal tiene una sección destinada exclusivamente a los casos hospitalarios con variables sobre el ingreso (motivo, procedencia, centro, síntomas, exploración física, microbiología y tratamiento).

Evaluación de seguimiento: a los 45 días de la fecha de ingreso del paciente (caso hospitalario) o de la visita inicial al CAP (caso ambulatorio) debido a su proceso gripal, se contacta telefónicamente al paciente o al cuidador para llevar a cabo la evaluación de seguimiento. Ésta se realiza de manera computerizada y tiene en cuenta inicialmente si

el paciente está recuperado de su síndrome gripal, si no lo está (en tal caso se recoge la causa y se cita para una próxima entrevista) o si ha fallecido. A continuación se pregunta sobre: utilización de recursos sanitarios desde el alta médica (visitas CAP, urgencias, consultas externas, rehabilitación, reingreso, pruebas y tratamientos), estado de salud en ese momento (EuroQoL-5D), situación laboral antes del proceso gripal, baja por incapacidad laboral transitoria del paciente y sus posibles cuidadores, y finalmente sobre vacunación.

Estado de Salud. Se utiliza el EuroQoL-5D (EQ-5D), que es una medida de resultado en salud, aplicable a población general (o pacientes con cualquier patología), de manera sencilla y rápida³⁸. Proporciona un perfil descriptivo y un valor índice sobre el estado de salud, a partir de sus cinco dimensiones (movilidad, cuidados personales, actividades cotidianas, ansiedad y depresión) con tres opciones de respuesta o niveles (ausencia, poca o mucha afectación). Este sistema permite describir hasta 243 estados de salud, a partir de los cuales puede calcularse una puntuación en la cual 1 significa perfecto estado de salud y 0 representa la muerte. El EQ-5D ha sido recomendado por varios autores para los estudios de evaluación económica de tecnologías sanitarias, sin embargo existen pocos estudios publicados sobre los resultados de su utilización en el caso de la gripe^{39,40}.

Costes unitarios de los recursos utilizados. Dado que el Sistema Nacional de Salud de España no dispone de una única fuente de información exhaustiva de precios, ni costes de proceso de tratamiento, para la valoración monetaria de la utilización se consideran distintas fuentes de información. Para la asignación del coste a los recursos sanitarios de carácter ambulatorio se revisan: a) los listados de precios públicos de los boletines oficiales de Cataluña⁴¹ y Madrid⁴²; b) los precios de venta al público del vademecum⁴³; y c) los costes reales de pruebas diagnósticas calculados a partir del tarifario del Hospital Clínico de Barcelona (tabla 2).

Las preguntas relacionadas con el consumo de medicamentos hacen referencia a agrupaciones de fármacos (antipiréticos, antibióticos, etc.) y a los días de tratamiento; pero no detallan el tipo específico de antibiótico, ni su dosis diaria. Esta información es estimada a partir de las recomendaciones de las guías de práctica clínica^{44,45}. La dosis de tratamiento recomendada es considerada de forma separada para niños y adultos.

Para la asignación de costes de los recursos hospitalarios se utiliza como fuente la información de coste por paciente del Parc de Salut Mar. Ésta se obtiene de un sistema que valora todas las actividades que componen la historia clínica del paciente e incorpora sus costes⁴⁶. El coste de cada paciente hospitalizado se divide en fijo y variable, y para su obtención se desarrollan dos estrategias. Por una parte, se imputa a los pacientes de nuestro estudio, el coste medio fijo por día de hospitalización facilitado por el Parc de Salut Mar, calculado a partir de de 3 perfiles de pacientes con características clínicas similares a los diagnosticados con gripe (H1N1) 2009: paciente ingresado durante los años 2008 y 2009 en unidad de cuidados intensivos (UCI, n=25), paciente adulto hospitalizado en sala general (neumología y medicina interna, n=289) y paciente pediátrico (n=158). Estos perfiles fueron diseñados a partir de diversas variables (grupo de edad, defunción hospitalaria y diagnóstico registrado en el conjunto mínimo básico de datos) y discutidos y consensuados por el equipo investigador y un experto clínico. En segundo lugar, para asignar un valor a los costes variables (laboratorio, radiología y farmacia, entre otros) se calcula el promedio de utilización por día de cada recurso de todos los pacientes ingresados en UCI (n=7), sala general de adultos (n=41) y pediatría (n=34) por gripe (H1N1) 2009 en el Parc de Salut Mar durante el 2009 (tabla 2).

Para calcular el coste asociado a la pérdida de productividad debida a la baja laboral del paciente y sus posibles cuidadores, se conside-

Tabla 2
Fuentes y costes unitarios de recursos socio-sanitarios e información del método utilizado para su cálculo

| Recurso | Coste (€) | Fuente |
|---|-----------|------------------------|
| Consulta médica en atención primaria ^a | 37,5 | DOGC, BOMA |
| Consulta médica en urgencias de atención primaria ^a | 87,7 | DOGC |
| Consulta médica a domicilio desde el CAP ^a | 58,5 | DOGC |
| Consulta en urgencias hospitalarias ^a | 139,6 | DOGC, BOMA |
| Consulta externa hospitalaria adulto ^a | 167,3 | BOMA |
| Consulta externa hospitalaria niño ^a | 217,3 | BOMA |
| Pandemrix® (vacuna pandémica) ^b | 9,34 | medios de comunicación |
| Focetria® (vacuna pandémica) ^b | 10 | medios de comunicación |
| Vacuna gripe estacional ^c | 11,16 | Vademecum |
| Vacuna antineumocócica 7 valente ^c | 74,96 | Vademecum |
| Vacuna antineumocócica 23 valente ^c | 14,63 | Vademecum |
| Vacuna neumococo promedio ^c | 44,795 | Vademecum |
| Oseltamivir ^c (día tratamiento adultos) | 6,514 | Vademecum |
| Oseltamivir ^c (día tratamiento niños) | 3,478 | Vademecum |
| Antibióticos (día tratamiento) ^c | 1,61 | Vademecum |
| Corticoides sistémicos (vía oral) (día tratamiento) ^c | 0,62 | Vademecum |
| ibuprofeno-paracetamol ^c (día tratamiento) | 0,35 | Vademecum |
| Radiografía de Tórax frente y perfil ^d | 21,3 | H. Clinic |
| TC sin contraste ^d | 120,2 | H. Clinic |
| Analítica ^d | 9,6 | H. Clinic |
| Coste fijo por día de hospitalización en UCI ^e | 1106,1 | PSMar |
| Coste fijo por día de hospitalización en sala de medicina interna o neumología ^e | 480,2 | PSMar |
| Coste fijo por día de hospitalización en sala de pediatría ^e | 420 | PSMar |
| Coste variable por día de hospitalización en UCI ^f | 165 | PSMar |
| Coste variable por día de hospitalización en sala de medicina interna o neumología ^f | 94,4 | PSMar |
| Coste variable por día de hospitalización en sala de pediatría ^f | 114 | PSMar |
| Coste por jornada laboral ^g | 132,7 | INE |
| Salario mínimo interprofesional (por día) ^b | 20,8 | BOE |

DOGC: Diari Oficial Generalitat de Catalunya (Departament de Salut, Resolució SLT/383/2009); BoMA: Boletín Oficial Madrid (Consejería de Salud y Consumo, Orden 629/2009); Medios de comunicación: precios de vacunas de gripe pandémica publicados en el diario El País. Disponible en http://www.elpais.com/articulo/sociedad/Francia/ven-de/excedente/vacunas/gripe/elpepusoc/20100104elpepusoc_4/Tes Vademecum: Vademecum.es. CMP Medicom Editorial, S.A.; H. Clinic: tarifario del Hospital Clínico de Barcelona; PSMar: Sistema de costes del Parc de Salut Mar. INE: Instituto Nacional de Estadística. BOE: Real Decreto 2128/2008-BOE-A-2008-20958.

Métodos de cálculo: a- Promedio de las tarifas disponibles; b- Precio / Coste publicado; c- Promedio de los precios de venta al público de las distintas marcas y preparaciones; d- Coste calculado mediante la aplicación del correspondiente descuento a la tarifa; e- Promedio de costes fijos por día de pacientes del Hospital del Mar con características similares a los ingresados por gripe (H1N1) 2009; f- Promedio de costes variables por día de estancia de pacientes del Hospital del Mar durante el 2009 con diagnóstico de gripe (H1N1) 2009; g- Coste medio publicado.

ra el coste medio por jornada laboral en España del cuarto trimestre del 2009 publicado por el Instituto Nacional de Estadística (INE)⁴⁷. El

salario mínimo interprofesional fue considerado el mejor estimador para el cálculo del coste diario de un cuidador remunerado(48) (tabla 2).

Plan de análisis. Por tratarse de dos grupos muy diferentes respecto a sus características clínicas y por lo tanto a la utilización que realizan de servicios sanitarios y posible incapacidad laboral, todos los análisis se realizarán de manera estratificada para pacientes hospitalizados y ambulatorios. Se utilizará estadística descriptiva para caracterizar la población, la utilización de servicios sanitarios e incapacidad laboral y diagramas de caja para evidenciar la distribución de las variables.

Para el análisis de costes de la enfermedad se tendrá en cuenta la utilización de recursos sanitarios y no sanitarios asociados a la pérdida de productividad. El enfoque utilizado será el de la incidencia, con un horizonte temporal de 3 meses. Se transformarán entonces las variables de utilización y absentismo laboral a costes expresados en euros; multiplicando la frecuencia de utilización por su coste unitario correspondiente. Dado que el horizonte temporal es inferior a un año no será necesario el uso de tasas de descuento. Por una parte, para la estimación de los costes sanitarios, se calculará el número de usuarios de cada uno de los recursos sanitarios, la frecuencia de utilización media y su coste medio entre los usuarios, y el coste medio por paciente (sea o no usuario). En segundo lugar, para el cálculo de los costes sociales, se realizará el producto entre los días de baja laboral y su coste asociado. Finalmente, mediante la suma de los costes sanitarios y sociales de cada individuo, se estimará el coste total por paciente ambulatorio y hospitalizado.

Se compararán los costes sociales, sanitarios y totales entre grupos de edad y riesgo (inmunocomprometidos y comórbidos) mediante los métodos apropiados según la distribución de las variables. Se considerará una significación estadística del 95%.

Además se realizará un análisis univariado de sensibilidad para el coste medio por paciente con gripe ambulatorio y hospitali-

zado. Para ello se calcularán los costes sanitarios, sociales y totales medios por paciente bajo los siguientes supuestos: duración de la baja laboral los percentiles 25, 50 y 75 (obtenidos a partir de los resultados del análisis de la muestra), coste por jornada laboral mínimo y máximo publicados en el INE, y coste fijo en hospitalizados de los percentiles 25, 50 y 75 (tabla 3).

El coste incremental se calculará entre diferentes estrategias de prevención y tratamiento: a) Vacunación frente a la gripe pandémica; b) Vacunación frente a la gripe estacional; c) Vacuna antineumocócica 23-valente; d) Otras medidas preventivas (lavado de manos, medidas de aislamiento social); e) Tratamiento farmacológico con antivirales.

Por último, se calcularán los AVACs a partir de la pérdida de utilidad obtenida mediante las puntuaciones del EQ-5D de las distintas evaluaciones (basal, durante el síndrome y tras el alta médica). Se estimará entonces, la pérdida de AVACs debida a la gripe en España, y el coste-utilidad de cada estrategia de prevención y tratamiento mencionada a partir del coste incremental y la utilidad incremental. Los valores se presentarán en términos de coste (en euros) por AVAC ganado.

APLICABILIDAD DEL ESTUDIO

Se espera que dada la falta de evidencia sobre el impacto de la gripe en nuestro entorno, los resultados del estudio sean de utilidad en diferentes ámbitos, sin embargo antes deben tenerse en cuenta algunas limitaciones. En primer lugar, la representatividad de la muestra puede verse afectada por el tipo de diseño mediante el cual se reclutan los pacientes (estudio de casos y controles)(A Dominguez et al). Por un lado se incluyen únicamente aquellos pacientes que tuvieron contacto con el sistema sanitario. Esto no implica un problema en cuanto a la estimación de la utilización de servicios, pero podría afectar a los cálculos sobre la pérdida

Tabla 3
Valores utilizados para el análisis de
sensibilidad de costes medios por
paciente

| Variación del coste por jornada laboral (€) | |
|---|--------|
| Caso base | 132,7 |
| Máximo | 143 |
| Mínimo | 130,2 |
| Variación del coste fijo por día de hospitalización según unidad de estancia (€) | |
| Caso base UCI (media) | 1161,1 |
| P25 UCI | 953,9 |
| P50 UCI | 1127,9 |
| P75 UCI | 1223,3 |
| Caso base sala de adultos (media) | 480,2 |
| P25 sala adultos | 410,3 |
| P50 sala adultos | 455,8 |
| P75 sala adultos | 511,9 |
| Caso base sala pediatría (media) | 420 |
| P25 pediatría | 362,9 |
| P50 pediatría | 399 |
| P75 pediatría | 456,1 |

P25: Percentil 25, P50 Percentil 50, P75: Percentil 75

de productividad por incapacidad laboral transitoria. En todo caso dicha afectación será pequeña, ya que en España la baja laboral por enfermedad está directamente gestionada desde los CAP y cualquier trabajador con gripe necesitaría ponerse en contacto con el sistema para obtenerla. Otra amenaza a la representatividad se genera en la selección de los casos ambulatorios, ya que se realiza a partir de su similitud con los casos hospitalarios a los que están apareados y no necesariamente representan a la población de pacientes ambulatorios con gripe. En segundo lugar, la entrevista personal como método de recogida de información puede estar afectada por diversos sesgos: aún cuando se interroga con detalle es probable que se diera una infra-declaración en los consumos. Creemos que, al menos para la temporada 2009-2010, el sesgo de memoria será menos importante debido a la repercusión

mediática que tuvo la pandemia de gripe (H1N1) 2009. Además, aunque algunas entrevistas se realicen de forma retrospectiva, el estudio de concordancia mencionado previamente, permite conocer la presencia y dirección de este sesgo. Por último, dado que el Sistema Nacional de Salud de España no dispone de información exhaustiva de precios ni costes unitarios de tratamiento, se utilizaron fuentes de información muy variadas. Sin embargo, esta dificultad se repite en la mayoría de estudios de costes a nivel mundial. En caso de tener acceso a lo largo del desarrollo del estudio a fuentes de información de costes y precios unitarios homogeneizadas o consensuadas se evaluará su inclusión en los análisis.

A pesar de estas limitaciones, los resultados del estudio pueden tener una aplicabilidad destacada. La gripe es una de las enfermedades infecciosas de mayor relevancia a nivel mundial y sin embargo existe poca evidencia sobre su impacto por utilización de servicios sanitarios y pérdida de productividad medido de manera directa. La mayor parte de los estudios de costes publicados se basan en simulaciones, con datos secundarios, evalúan coste-efectividad de medidas farmacológicas de prevención o tratamiento; y en concreto en España aquellos que miden los costes de forma directa hacen referencia a datos y realidades de hace más de una década³¹.

Nuestro estudio aportará información original sobre la distribución de la utilización de recursos sanitarios y sus costes asociados (medidas de prevención, tratamiento, etc.) y proporcionará información de cómo actúa el sistema sanitario. El coste medio por paciente, junto a información de incidencia y otros costes más globales, podrá utilizarse para estimar el impacto macroeconómico de la gripe. Por último, el análisis de coste-utilidad aportará evidencia para evaluar la eficiencia de las distintas medidas de prevención y tratamiento, reducir los costes y tomar decisiones en la gestión sanitaria y desarrollar políticas de salud pública.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Fleming DM. The contribution of influenza to combined acute respiratory infections, hospital admissions, and deaths in winter. *Commun Dis Public Health*. 2000; 3(1):32-38.
- 2.- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004; 292(11):1333-1340.3.- McBean AM, Babish JD, Warren JL. The impact and cost of influenza in the elderly. *Arch Intern Med*. 1993; 153(18):2105-2111
- 4.- Webb SA, Pettila V, Seppelt I, Bellomo R, Bailey M, Cooper DJ et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med*. 2009; 361(20):1925-1934.
- 5.- Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection - Mexico, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58(17):467-470.
- 6.- Rothberg MB, Bellantonio S, Rose DN. Management of influenza in adults older than 65 years of age: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy. *Ann Intern Med*. 2003; 139(5 Pt 1):321-329.
- 7.- Aballea S, de Juanes JR, Barbieri M, Martin M, Chancellor J, Oyaguez I et al. The cost effectiveness of influenza vaccination for adults aged 50 to 64 years: a model-based analysis for Spain. *Vaccine*. 2007; 25(39-40):6900-6910.
- 8.- Martin FJ. [Analysis of a economic model of a populational influenza immunization strategy in healthy employees]. *Rev Esp Salud Publica*. 2006; 80(3):219-231.
- 9.- de Juanes JR, Cisterna R, Sanz J, Magaz S, Badia X. [Efficiency of influenza vaccination in the working population in Spain]. *Gac Sanit*. 2006; 20(2):101-107.
- 10.- Brouwers L, Cakici B, Camitz M, Tegnell A, Boman M. Economic consequences to society of pandemic H1N1 influenza 2009 - preliminary results for Sweden. *Euro Surveill* 2009; 14(37).
- 11.- Sander B, Bauch CT, Fisman D, Fowler RA, Kwong JC, Maetzel A et al. Is a mass immunization program for pandemic (H1N1) 2009 good value for money? Evidence from the Canadian Experience. *Vaccine*. 2010.
- 12.- Smith RD, Keogh-Brown MR, Barnett T, Tait J. The economy-wide impact of pandemic influenza on the UK: a computable general equilibrium modelling experiment. *BMJ*. 2009; 339:b4571.
- 13.- Keogh-Brown MR, Smith RD, Edmunds JW, Beutels P. The macroeconomic impact of pandemic influenza: estimates from models of the United Kingdom, France, Belgium and The Netherlands. *Eur J Health Econ*. 2009.
- 14.- Griffin AD, Perry AS, Fleming DM. Cost-effectiveness analysis of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B in high-risk patients. *Pharmacoeconomics*. 2001; 19(3):293-301.
- 15.- Burls A, Clark W, Stewart T, Preston C, Bryan S, Jefferson T et al. Zanamivir for the treatment of influenza in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2002; 6(9):1-87.
- 16.- Mausekopf JA, Cates SC, Griffin AD, Neighbors DM, Lamb SC, Rutherford C. Cost effectiveness of zanamivir for the treatment of influenza in a high risk population in Australia. *Pharmacoeconomics*. 2000; 17(6):611-620.
- 17.- Vindt Holm M, Gyldmark M, Holme Hansen E. Pharmacoeconomic assessment of oseltamivir in treating influenza--the case of otherwise healthy Danish adolescents and adults. *Pharm World Sci*. 2004; 26(6):339-345.
- 18.- Ruf BR, Szucs T. Reducing the burden of influenza-associated complications with antiviral therapy. *Infection*. 2009; 37(3):186-196.
- 19.- Oliva J, Del Llano J, Sacristan JA. [Analysis of economic evaluations of health technologies performed in Spain between 1990 and 2000.]. *Gac Sanit*. 2002; 16 Suppl 2:2-11.
- 20.- Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009; 339:b5106.
- 21.- Dominguez SR, Daum RS. Physician knowledge and perspectives regarding influenza and influenza vaccination. *Hum Vaccin*. 2005; 1(2):74-79.
- 22.- Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Ester F, Sarra N, Ansa X, Saun N. Evolution of vaccination rates after the implementation of a free systematic pneumococcal vaccination in Catalonian older adults: 4-years follow-up. *BMC Public Health*. 2006; 6:231.
- 23.- Nichol KL. First do no harm: ensuring that healthcare workers vaccinate and are vaccinated. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003; 24(11):799-800.
- 24.- Mykietiuik A, Carratala J, Dominguez A, Manzur

- A, Fernandez-Sabe N, Dorca J et al. Effect of prior pneumococcal vaccination on clinical outcome of hospitalized adults with community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006; 25(7):457-462.
- 25.- Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, Kim A, Kirchner C, Daley J. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(8):1093-1101.
- 26.-Rubin JL, McGarry LJ, Klugman KP, Strutton DR, Gilmore KE, Weinstein MC. Public health and economic impact of vaccination with 7-valent pneumococcal vaccine (PCV7) in the context of the annual influenza epidemic and a severe influenza pandemic. *BMC Infect Dis.* 2010; 10(1):14.
- 27.- Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, Thompson WW, Wortley PM, Weintraub E et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine.* 2007; 25(27):5086-5096.
- 28.-Fairbrother G, Cassidy A, Ortega-Sanchez IR, Szilagyi PG, Edwards KM, Molinari NA et al. High costs of influenza: Direct medical costs of influenza disease in young children. *Vaccine.* 2010; 28(31):4913-4919.
- 29.-Hassan F, Lewis TC, Davis MM, Gebremariam A, Dombkowski K. Hospital utilization and costs among children with influenza, 2003. *Am J Prev Med.* 2009; 36(4):292-296.
- 30.- Simmerman JM, Lertiendumrong J, Dowell SF, Uyeke T, Olsen SJ, Chittaganpitch M et al. The cost of influenza in Thailand. *Vaccine.* 2006; 24(20):4417-4426.
- 31.- Badia L, X, Roset GM, Frances Tudel JM, Alvarez SC, Rubio TC. [Study of flu costs]. *Aten Primaria.* 2006; 38(5):260-267.
- 32.- Cox F, Khan ZM, Schweinle JE, Okamoto L, McLaughlin T. Cost associated with the treatment of influenza in a managed care setting. *Med Gen Med.* 2000; 2(4):E34.
- 33.- Keren R, Zaoutis TE, Saddlemire S, Luan XQ, Coffin SE. Direct medical cost of influenza-related hospitalizations in children. *Pediatrics.* 2006; 118(5):e1321-e1327.
- 34.- Ampofo K, Gesteland PH, Bender J, Mills M, Daly J, Samore M et al. Epidemiology, complications, and cost of hospitalization in children with laboratory-confirmed influenza infection. *Pediatrics.* 2006; 118(6):2409-2417.
- 35.- Akazawa M, Sindelar JL, Paltiel AD. Economic costs of influenza-related work absenteeism. *Value Health.* 2003; 6(2):107-115.
- 36.- Lambert SB, Allen KM, Carter RC, Nolan TM. The cost of community-managed viral respiratory illnesses in a cohort of healthy preschool-aged children. *Respir Res.* 2008; 9:11.
- 37.- Keren R, Zaoutis TE, Saddlemire S, Luan XQ, Coffin SE. Direct medical cost of influenza-related hospitalizations in children. *Pediatrics.* 2006; 118(5):e1321-e1327.
- 38.- EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. *Health Policy.* 1990; 16(3):199-208.
- 39.- Allsup SJ, Gosney MA. Anxiety and depression in an older research population and their impact on clinical outcomes in a randomised controlled trial. *Postgrad Med J.* 2002; 78(925):674-677.
- 40.- Pradas VR, Villar FA, Puy Martínez-Zarate M. [Use of European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) questionnaire to value the health related quality of life variation because of influenza]. *Gac Sanit.* 2009; 23(2):104-108.
- 41.-SLT/383/2009, del 21 de enero, sobre la revisión de precios públicos correspondientes a los servicios sanitarios que presta el Instituto Catalán de la Salud. *DOG* 5325-24/02/2009
- 42.- Orden 629/2009, de 31 de agosto, de la Consejería de Sanidad, por la que se fijan los precios públicos por las prestaciones de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la red de centros de la comunidad de Madrid. *BOCM* 215-10/09/2009.
- 43.- Vademecum.es. CMP Medicum Editorial, S.A. Disponible en: <http://www.vademecum.es> [Citado el 21-02-2010]. 2010.
- 44.- Pachón J, Falguer M, Gudiol F, Sabria M, Alvarez Lerma F, Cordero E. Infecciones de las vías respiratorias Inferiores. Available at <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/>. [Citado el 1-03-2010]. 2010.
- 45.- Serrano Herranz R. Infecciones de las vías respiratorias Inferiores. Disponible en: <http://www.fesemi.org/>. [Citado el 1-03-2010]. 77-96. 2010.
- 46.- Cots F, Chiarello P, García Alzórriz E, Peláes E., Castells X., Raventós J. Cost de l'activitat assistencial. Variable de resultat per la gestió clínica. *Fulls econòmics.* 2010; 39: 14-25.

47.- Encuesta anual de coste laboral 2008. Instituto Nacional de Estadística . Available <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t22/p132&file=inebase&N=&L=0> [Citado el 10-02-2010].

48.- Real Decreto 2128/2008, de 26 de diciembre, por el que se fija el salario mínimo interprofesional para 2009. BOE 314-30/12/2008.

COLABORACIÓN ESPECIAL**FACTORES GENÉTICOS EN CASOS GRAVES DE GRIPE (H1N1) 2009****Francesc Calafell i Majó (1,2) y Fernando González Candelas (2,3)**

(1) Institut de Biologia Evolutiva, Universitat Pompeu Fabra-Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Departament de Ciències Experimentals i de la Salut (UPF), Barcelona

(2) Centro de Investigación Biomédica en Red en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

(3) Centre Superior d'Investigació en Salut Pública (CSISP), Àrea de Genòmica i Salut, Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana, València.

(4) Institut "Cavanilles" de Biodiversitat i Biologia Evolutiva (ICBiBE), Universitat de València

RESUMEN

La pandemia de gripe (H1N1) 2009 generó una serie de cuestiones, entre las cuales estuvo que entre un 25 y un 30% de los casos graves de gripe no presentaron ningún factor de riesgo obvio. Hipotetizamos que un elemento que puede contribuir a la respuesta son factores de riesgo genéticos del huésped involucrados en la mala progresión de la enfermedad. Varios indicios nos llevaron a esta hipótesis: estudios de agregación familiar en islandeses y mormones de Utah muestran una cierta heredabilidad de la mortalidad por gripe; se conocen casi 300 genes humanos necesarios para la replicación del virus de la gripe; y los pacientes más graves de gripe (H1N1)2009 mostraron una desregulación del sistema inmune adaptativo. Estamos abordando este problema mediante un diseño caso-control (casos hospitalizados de gripe (H1N1)2009 confirmados contra casos ambulatorios, también confirmados para (H1N1)2009), en el que se genotiparán más de un millón de polimorfismos de cambios de nucleótido (SNPs) y de variación de número de copia (CNVs) en casos y controles.

Palabras clave: Gripe. Pandemia. Estudios genómicos de asociación. Estudio de Asociación del Genoma Completo

Correspondencia:
Francesc Calafell i Majó
Doctor Aiguader 88
08003 Barcelona
francesc.calafell@upf.edu

ABSTRACT**Genetic Factors in Severe Cases of (H1N1) 2009 Influenza**

The pandemic influenza (H1N1)2009 raised a number of issues, of which we address the following: Why did between 25 and 30% of severe influenza cases show no obvious risk factor? We hypothesize that an element that can contribute to the answer are host genetic risk factors involved in poor disease progression. Several indications led us to this hypothesis: i) studies of familial aggregation in Iceland and Utah Mormons show some heritability of influenza mortality; ii) nearly 300 known human genes are necessary for the replication of the influenza virus, and iii) the most severe cases of influenza A (H1N1) 2009 showed a deregulation of the adaptive immune system. We are addressing this problem through a case-control design (hospitalized cases of influenza (H1N1) 2009 confirmed against outpatient cases, also confirmed for (H1N1) 2009), which will be genotyped for more than a million single nucleotide polymorphisms (SNPs) and copy number variations (CNVs).

Keywords: Influenza, human. Outbreak. Pandemic. Genomewide association studies

INTRODUCCIÓN

La pandemia causada por el nuevo virus gripal (H1N1)2009 movilizó a la comunidad de investigación biomédica de todo el mundo. La pandemia generó muchas preguntas, bastantes aún por responder, y se tuvieron que tomar decisiones para mitigar sus efectos sobre la salud general de la población, para evitar una sobrecarga excesiva del sistema sanitario, y para prevenir el mayor número posible de muertes. La respuesta inmediata de los investigadores permitió la identificación del nuevo virus y su caracterización genética. A su vez, esto permitió el seguimiento rápido y preciso de la pandemia y la preparación de una nueva vacuna en un tiempo récord de tan sólo seis meses después de la identificación del nuevo virus de la gripe. La pandemia de gripe (H1N1)2009 presentó las características típicas de las nuevas pandemias, como el aumento de la morbilidad y mortalidad entre los grupos de edad más joven, la mayoría de las infecciones y la mortalidad se producen durante las fases más tempranas, y la interrupción de la estacionalidad típica. En particular, aunque desproporcionada por el altavoz distorsionador de los medios de comunicación, se ha destacado la presencia de casos graves e incluso fatales en pacientes sin factores de riesgo clásicos (edad, embarazo, obesidad, otras enfermedades). En particular, entre un 25 y un 30% de los casos que requirieron hospitalización por la gripe A en España no presentaron ninguna comorbilidad ni embarazo¹. La virulencia y gravedad de la infección son el posible resultado de una combinación de múltiples factores: el estado de salud general, la respuesta inmune temprana, la dotación genética del paciente, las características virales específicas, el acceso a los servicios de salud, etc.

Porqué algunas personas resisten la infección o se recuperan rápidamente, mientras que otras experimentan una enfermedad grave asociada con la infección, es una cuestión fundamental que la medicina ha tenido difi-

cultades para responder. Los agentes patógenos y los factores inmunes del huésped han sido investigados ampliamente para muchas enfermedades infecciosas, para abordar estas cuestiones. Sin embargo, se dispone de poca información sobre la influencia de los factores genéticos del huésped en la respuesta a las infecciones virales. Los factores genéticos pueden desempeñar un papel relevante, incluso esencial, en numerosos puntos durante el curso de la infección viral, incluyendo la adhesión y la entrada viral, la replicación, la progresión de la enfermedad y el desarrollo de la gravedad, y, por último, la transmisión². Así, se ha encontrado que los genes específicos responsables de la respuesta inmunitaria del huésped son determinantes principales de la evolución clínica de la enfermedad asociada con el VIH³ y las infecciones causadas por los virus de la hepatitis B y C⁴. Sin embargo, aún es escasa la información sobre determinantes genéticos en relación con la gravedad de la infección por el virus de la gripe, y, en particular, no se han publicado estudios genéticos de asociación caso-control⁵.

Estudios recientes han mostrado algunos aspectos de la biología básica del virus de la gripe que permitirían entender posibles factores de riesgo genéticos para la enfermedad. En sendos artículos publicados en el mismo número de *Nature*, König et al.⁶ y Karlas et al.⁷ determinan cuales son los genes humanos necesarios para la replicación temprana del virus. König et al.⁶ encuentran 295 cofactores celulares necesarios para la replicación del virus, de los cuales 181 se pueden ensamblar en una red de interacciones huésped-patógeno altamente significativa. Aunque los autores realizaron su estudio primordialmente con un virus sintético, replicaron sus hallazgos con cepas silvestres del virus (H1N1)2009. Mediante una técnica molecular distinta, Karlas et al.⁷ encontraron 287 genes humanos que influyen en la replicación del virus A de la gripe. Estos conjuntos de genes son candidatos naturales para que su diversidad entre individuos explique par-

te de la diversidad en el curso de la enfermedad entre pacientes, al lado de todos aquellos genes que medien en las respuestas inmunes e inflamatorias desencadenadas por la infección. Así, Bermejo-Martín et al.⁸ estudiaron los patrones de expresión génica en 19 pacientes hospitalizados por gripe (H1N1)2009, y hallaron que los pacientes más graves (definidos como aquellos que necesitaron ventilación asistida) presentaban una disrupción importante de la expresión de los genes implicados en la inmunidad adaptativa. Una de las posibles (pero no la única) explicación de este hallazgo podría apuntar a que factores genéticos causaran esta disrupción, que debería confirmarse en muestras mayores.

La mejor evidencia de un papel para los factores de susceptibilidad genética en las consecuencias graves de la gripe proviene de estudios de agregación familiar. Dos de estos estudios han sido publicados en poblaciones con registros genealógicos especialmente buenos: los islandeses⁹ y los mormones de Utah¹⁰. Gottfredson et al.⁹ analizan la agregación familiar de los fallecimientos por gripe en la epidemia de 1918 en Islandia y hallan en las familias de los fallecidos riesgos relativos significativos de muerte por gripe hasta el cuarto grado de parentesco. En Utah, y a partir de 4.885 fallecidos por gripe en un período de 100 años, Albright et al.¹⁰ encontraron riesgos significativos de muerte por gripe para parientes lejanos que no cohabitaban (el RR para la mortalidad por influenza llegó a 1,16 en familiares de tercer grado), lo que apoya que exista una contribución (probablemente pequeña) de factores genéticos de riesgo en la progresión a gravedad de la gripe.

Los estudios caso-control se han propuesto como el diseño óptimo para descubrir variaciones genéticas asociadas con la susceptibilidad genética a enfermedades multifactoriales¹¹, y se han aplicado con éxito a una serie de enfermedades complejas¹², incluyendo enfermedades infecciosas: por

ejemplo, Sikora et al.¹³, en malaria placentaria, y Dean et al.¹⁴ y Samson et al.¹⁵, quienes descubrieron que un alelo defectuoso en el gen CCR5 protege contra el desarrollo del SIDA. La malaria y el SIDA son los casos más conocidos, pero no se sabe mucho más de otras enfermedades infecciosas y, en particular, los determinantes genéticos de susceptibilidad a la infección (leve o grave) siguen siendo desconocidos, probablemente debido a las dificultades en el diseño de un marco epidemiológico adecuado.

Dada esta falta de conocimientos específicos sobre los factores genéticos en la gravedad de gripe y los antecedentes descritos, planteamos un proyecto a los planes de investigación urgente comisionados por el MICINN en relación a la pandemia de gripe (H1N1)2009. La reciente aparición de las plataformas de genotipado que permiten el análisis, con costes relativamente económicos, de polimorfismos como SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) y CNVs (Copy Number Variants) en densidades tales que pueden considerarse como la captura de todas las variaciones comunes en el genoma humano ha traído un oleada de GWAS (estudios de asociación a nivel genómico). Este enfoque ha sido utilizado con las enfermedades comunes más frecuentes y, en algunos casos, ha conducido al descubrimiento de asociaciones inesperadas de genes que no habrían sido considerados a priori como candidatos probables¹⁶.

La identificación y caracterización de los determinantes genéticos que intervienen en los outcomes de la infección con el virus de la gripe podría conducir a una mayor comprensión de la fisiopatología del virus y sus estrategias de evasión inmune. Esta visión se traducirá en la identificación de factores de pronóstico y en mejorar la gestión de las personas en riesgo de resultados adversos después de la infección por virus de la gripe. En el caso de una pandemia, sin embargo, la identificación precoz y la intervención sobre los individuos en alto riesgo de enfermedad

grave y muerte como consecuencia de la gripe, debidos a factores de predisposición genética, serían muy beneficiosas. Por lo tanto, nos proponemos realizar un amplio estudio genómico de las asociaciones (GWAS) para descubrir los factores de susceptibilidad genética a la progresión a la gravedad de la gripe A (H1N1) 2009, comparando los perfiles genéticos de la gripe A (H1N1) 2009 en pacientes que requieren hospitalización frente a los pacientes que presentaron síntomas leves y fueron tratados ambulatoriamente. Dado que se dispondrá de información para los factores epidemiológicos en estos mismos pacientes, seremos capaces de diseccionar las posibles interacciones entre factores genéticos del huésped y ambientales implicados en la susceptibilidad y la gravedad de la infección por del virus de la gripe (H1N1) 2009.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.Santa-Olalla Peralta P, Cortés-García M, Vicente-Herrero M, Castrillo-Villamandos C, Arias-Bohigas P, Pachon-Del Amo I, et al. Risk factors for disease severity among hospitalised patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Spain, April - December 2009. *Euro Surveillance*. 2010;15(38):196-67.
- 2.Mubareka S, Palese P. Human genes and influenza. *J Infect Dis*. 2008 Jan 1;197(1):1-3.
- 3.'Brien SJ, Nelson GW. Human genes that limit AIDS. *Nat Genet*. 2004 Jun;36(6):565-74.
- 4.Singh R, Kaul R, Kaul A, Khan K. A comparative review of HLA associations with hepatitis B and C viral infections across global populations. *World J Gastroenterol*. 2007 Mar 28;13(12):1770-87.
- 5.Trammell RA, Toth LA. Genetic susceptibility and resistance to influenza infection and disease in humans and mice. *Expert Rev Mol Diagn*. 2008 Jul;8(4):515-29.
- 6.Konig R, Stertz S, Zhou Y, Inoue A, Hoffmann HH, Bhattacharyya S, et al. Human host factors required for influenza virus replication. *Nature*. 2010 Feb 11;463(7282):813-7.
- 7.Karlas A, Machuy N, Shin Y, Pleissner KP, Artarini A, Heuer D, et al. Genome-wide RNAi screen identifies human host factors crucial for influenza virus replication. *Nature*. 2010 Feb 11;463(7282):818-22.
- 8.Bermejo-Martin JF, Martin-Loeches I, Rello J, Anton A, Almansa R, Xu L, et al. Host adaptive immunity deficiency in severe pandemic influenza. *Crit Care*. 2010 Sep 14;14(5):R167.
- 9.Gottfredsson M, Halldorsson BV, Jonsson S, Kristjansson M, Kristjansson K, Kristinsson KG, et al. Lessons from the past: familial aggregation analysis of fatal pandemic influenza (Spanish flu) in Iceland in 1918. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Jan 29;105(4):1303-8.
- 10.Albright FS, Orlando P, Pavia AT, Jackson GG, Cannon Albright LA. Evidence for a heritable predisposition to death due to influenza. *J Infect Dis*. 2008 Jan 1;197(1):18-24.
- 11.Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. 1996;273:1516-7.
- 12.Hirschhorn JN, Lohmueller K, Byrne E, Hirschhorn K. A comprehensive review of genetic association studies. *Genet Med*. 2002 Mar-Apr;4(2):45-61.
- 13.Sikora M, Ferrer-Admetlla A, Laayouni H, Menendez C, Mayor A, Bardaji A, et al. A variant in the gene FUT9 is associated with susceptibility to placental malaria infection. *Hum Mol Genet*. 2009 Aug 15;18(16):3136-44.
- 14.Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley GA, Smith MW, Allikmets R, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Science*. 1996 Sep 27;273(5283):1856-62.
- 15.Samson M, Libert F, Doranz BJ, Rucker J, Liesnard C, Farber CM, et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature*. 1996 Aug 22;382(6593):722-5.
- 16.The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007 Jun 7;447(7145):661-78.

ORIGINAL

VIGILANCIA DE LA DE GRIPE PANDÉMICA (H1N1) 2009 EN CATALUÑA.
RESULTADOS E IMPLICACIONES

Pere Godoy (1,2), Tomàs Pumarola (3), Anna Martínez (1), Núria Torner (1,2), Anna Rodés (1), Glòria Carmona (1), Pilar Ciruela (1), Joan Caylà (2,4), Cecília Tortajada (4), Àngela Domínguez (2,5), Antoni Plasència (1) y grupo de trabajo de vigilancia y control de la gripe pandémica

- (1) Departamento de Salud. Generalidad de Cataluña
(2) CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)
(3) Servicio de Microbiología, Hospital Clínic de Barcelona.
(4) Agencia de Salud Pública de Barcelona
(5) Departament de Salut Pública. Universidad de Barcelona

RESUMEN

Fundamentos. Las pandemias requieren una valoración de su nivel de gravedad. El objetivo fue determinar las características de la gripe pandémica en Cataluña.

Métodos. Se realizó un estudio de vigilancia sobre la incidencia de síndromes gripales y casos graves entre junio del 2009 y mayo del 2010. Una red de 55 médicos notificaron los síndromes gripales y recogieron frotis nasofaríngeos. La gravedad de la pandemia se valoró a través de casos graves confirmados. Se calcularon la letalidad y las tasas de incidencia y de mortalidad. La existencia de diferencias se estudió con el Riesgo Relativo (RR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%.

Resultados: La incidencia de síndromes gripales fue muy superior en el grupo de 5 a 14 y de 0 a 4 años (1227,8 y 1048,4 respectivamente, en la semana de máxima incidencia). De las muestras positivas 477 (52,4%) fueron positivas a virus gripal y la mayoría, 456 (95,6%) lo fueron al virus gripal pandémico A (H1N1) 2009. La incidencia de casos graves fue de 10,3 por 10⁵ y fue superior en niños (14,5) y adultos menores de 65 años (10,2) (p<0,0001). La mortalidad global fue del 0,7 por 10⁵ y fue también superior en niños (0,8) y adultos menores de 65 años (0,7) pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La letalidad estimada fue de 0,03% y fue muy superior en el grupo de 15 a 44 años (0,03%) (RR=3,1; IC95% 1,2-8,3), de 45 a 64 años (0,11%) (RR=11,9; IC95% 4,3-32,7) y mayores de 64 años (0,73%) (RR=79,6; IC95% 25,3-250,9) respecto al grupo de 5 a 14 años (0,01%).

Conclusiones: La incidencia de casos graves hospitalizados fue similar o inferior a la observada en el hemisferio sur. El riesgo inferior de hospitalización en los mayores de 64 años sugiere protección relativa de este grupo de edad frente al virus pandémico.

Palabras clave. Gripe. Vigilancia epidemiológica. Pandemia. Hospitalización. Letalidad.

Correspondencia:

Pere Godoy

Departamento de Salud, Generalidad de Cataluña

C/ Alcalde Rovira Roure, 2

25006 Lleida

Correo electrónico: pere.godoy@gencat.cat

ABSTRACT

Surveillance the Pandemic Influenza (H1N1) 2009 in Catalonia. Results and implications

Background. Pandemics require an assessment of its severity. The objective was to determine the characteristics of pandemic influenza in Catalonia.

Methods. We conducted a surveillance study on the incidence of ILI and severe cases between June 2009 and May 2010. A network of 55 doctors reported influenza-like illness and collected nasopharyngeal swabs. The severity of the pandemic was assessed through severe cases confirmed. We calculated the lethality and incidence rates and mortality. The differences are studied with the relative risk (RR) with confidence intervals (CI) of 95%.

Results: The incidence of ILI was much higher in the 5 to 14 and from 0 to 4 years old (1227.8 and 1048.4, respectively, in the week of maximum incidence). Of positive samples, 52.4% (477/916) were positive for influenza virus and the majority, 456 (95.6%) were the pandemic influenza virus (H1N1) 2009. The incidence of severe cases was 10.3 per 10⁵ and was higher in children (14.5) and adults under 65 years (10.2) (p<0.0001). Overall mortality was 0.7 per 10⁵ and was also higher in children and adults under 65 but the differences were not statistically significant. The fatality rate was estimated at 0.03% and was much higher in the 15 to 44 years (0.03%) (RR = 3.1, 95% CI 1.2 to 8.3), 45 to 64 years (0.11%) (RR = 11.9 95% CI 4.3 to 32.7) and over 64 years (0.73%) (RR = 79.6, 95% CI 25.3 to 250.9) compared to group 5 to 14 years (0.01%).

Conclusions: The incidence of severe hospitalized cases was similar to or lower than that observed in the southern hemisphere. The lower risk of hospitalization in people over 64 years suggests the relative protection of this age group against the pandemic virus.

Key words: Influenza. Epidemiological surveillance. Pandemic. Hospitalization. Lethality.

INTRODUCCIÓN

Los primeros casos de gripe pandémica (H1N1) 2009 se detectaron en Méjico y California en el mes de abril del 2009 y se extendieron rápidamente al resto del mundo^{1,2}. El 11 de junio la Organización Mundial de la Salud declaró la fase 6 de la pandemia indicando que una pandemia global había empezado³.

En los últimos años, la vigilancia de la gripe se ha basado en sistemas centinelas sobre síndromes gripales y además han permitido conocer las cepas predominantes causantes de la gripe estacional⁴. Estos sistemas suministran datos epidemiológicos, aunque limitados, no documentan de forma precisa las situaciones iniciales de baja incidencia y se centran exclusivamente en la enfermedad leve⁴. La emergencia de una nueva cepa pandémica aumenta las necesidades de información y el sistema de vigilancia debe ser capaz de detectar los primeros casos, registrar los casos graves de la enfermedad y documentar la gravedad que causa la nueva variante⁵. Para ello, incorporar la vigilancia centrada en los hospitales que atienden a estos casos puede ser el sistema más eficiente para su detección, registro de información y toma de muestras. Además puede constituir una plataforma para estudiar el perfil clínico de los primeros casos de una nueva cepa emergente, sus factores de riesgo y su gravedad⁵.

El objetivo del estudio fue determinar las características de la gripe pandémica (H1N1) 2009 en Cataluña a través del sistema de vigilancia de la gripe recogiendo los síndromes gripales registrados por la red de médicos centinela y los casos graves hospitalizados estudiados por las Unidades de Vigilancia Epidemiológica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de vigilancia epidemiológica sobre la incidencia de síndromes

gripales y virus respiratorios detectados por el Plan de Infecciones Respiratorias de Cataluña (PIDIRAC) y los casos graves hospitalizados registrados por las Unidades de Vigilancia Epidemiológica. El período del estudio fue desde junio del 2009 hasta mayo del 2010 en todo el territorio de Cataluña que posee una población de 7,5 millones de habitantes.

El PIDIRAC estuvo compuesto por una red de 55 médicos centinelas de atención primaria distribuidos de forma estratégica por todo el territorio de Cataluña. Estos médicos atendieron al 1% de la población (aproximadamente a 75.000 personas) y recogieron, según la definición europea de la red, los síndromes gripales que atendieron cada semana en sus consultas. Además, de forma sistemática, tomaron frotis nasofaríngeos de los primeros dos pacientes atendidos cada semana y los remitieron al laboratorio de microbiología del Hospital Clínico de Barcelona que es el laboratorio regional de la gripe de la Organización Mundial de la Salud.

Para completar la información del sistema centinela de gripe y estimar la gravedad de la pandemia se procedió a realizar una vigilancia reforzada de la gripe mediante la declaración a las Unidades de Vigilancia Epidemiológica de todos los casos confirmados de gripe pandémica. Se constituyó un registro poblacional y se solicitó a los médicos y centros sanitarios la declaración de todos los casos de gripe pandémica hasta el 31 de julio de 2009. A partir de esta fecha, y dado el aumento notable de casos, la confirmación y notificación se restringió a los casos que cumplían la definición de caso grave.

Se investigó la presencia del virus pandémico (H1N1) 2009 en todos los pacientes que cumplían las siguientes definiciones de caso grave: 1) personas que presentaban un cuadro clínico compatible con gripe y que requirieron ingreso hospitalario por la gravedad del cuadro clínico que presentaban

(neumonía, fallo multiorgánico o shock séptico), o que desarrollaron este cuadro durante su ingreso hospitalario por otro motivo; 2) en los casos de neumonías graves ingresadas en UCI en ausencia de una causa conocida; y 3) muertes en personas con antecedente de infección respiratoria aguda en los últimos siete días, cuando la muerte no podía ser atribuida a otra causa.

Para cada uno de los casos se realizó una encuesta epidemiológica que permitió recoger información sobre variables demográficas, fechas de hospitalización y alta, inicio de síntomas, clínica, factores de riesgo, tratamiento y evolución clínica. La información la recogieron los médicos respectivos en el formulario del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) del Ministerio de Sanidad y Política Social y fue completada y validada por los epidemiólogos de las Unidades de Vigilancia Epidemiológica. Se registraron todas las muertes y se identificaron aquellas imputables al virus pandémico, según la historia clínica y el certificado de defunción.

En todos los casos que cumplían la definición de caso grave se realizó frotis nasofaríngeo en el centro sanitario respectivo y el diagnóstico se confirmó mediante técnicas de PCR y/o cultivo.

Se calculó la tasa de incidencia semanal de síndromes gripales para el conjunto de la población y por grupos de edad, se representó la curva epidémica y se comparó con la de la temporada anterior. Se determinó el porcentaje semanal y total de frotis positivos a virus (H1N1) 2009. También se calculó la tasa de incidencia de casos graves hospitalizados y la tasa de mortalidad por 10⁵ habitantes con su intervalo de confianza (IC) del 95%. Se utilizaron como denominadores las estimaciones censales del Instituto de Estadística de Cataluña, para el conjunto de la población y por grupos de edad y sexo. La existencia de diferencias para las variables edad y sexo se estudiaron con el Riesgo

Relativo (RR) y su IC del 95%. También se realizó un cálculo indirecto de letalidad a partir de estimar el denominador como el número de síndromes gripales que se habrían presentado por grupos de edad, según las tasas semanales de la red de médicos centinelas, y como numerador de las muertes confirmadas de gripe (H1N1) 2009 por el sistema de vigilancia epidemiológica

RESULTADOS

Los primeros casos de gripe pandémica (H1N1) 2009 se detectaron el 25 de Abril de 2009 pero la actividad gripal, según la red de médicos centinela, se situó por debajo del dintel epidémico hasta la semana del 12 de Octubre del 2009. A partir de aquí, la actividad aumentó de forma rápida hasta la semana del 16 de Noviembre en la que se alcanzó la máxima incidencia semanal (584,6 por 10⁵), que duplicó la mayor de las incidencias observadas en los últimos años. Después, la incidencia semanal bajó de forma brusca situándose en la semana del 21 de diciembre otra vez por debajo del dintel epidémico (figura 1). La incidencia, en el pico de la ola, fue muy superior en el grupo de 5 a 14 (1.227,8) y de 0 a 4 años (1.048,4) respecto a los grupos de 15 a 64 (314,4) y mayores de 64 (29,1) (figura 2).

En el conjunto de la temporada se estudiaron 1552 muestras nasofaríngeas, de las cuales un total de 916 (69,1%) fueron positivas a algún virus respiratorio. De estas muestras positivas, 477 (52,4%) fueron positivas a virus gripal y la mayoría, 456 (95,6%) lo fueron al virus gripal pandémico (H1N1) 2009 (figura 3).

Se detectaron 773 casos graves de gripe pandémica (H1N1) 2009, con una media de edad de 37,4 años (DE=21,7); 339 (43,9%) fueron mujeres. La incidencia de casos graves para el conjunto de Cataluña fue de 10,3 por 10⁵ habitantes (IC95% 9,5-10,9) y fue superior para el grupo de 0-4 años (RR=3,2; IC95% 2,3-4,4); de 5-14 años (RR=1,8;

Figura 1
Tasa de incidencia de síndrome gripal y número de aislamientos de virus de la gripe en la red de médicos centinelas en Cataluña. Semanas 21(2009)-20 (2010)

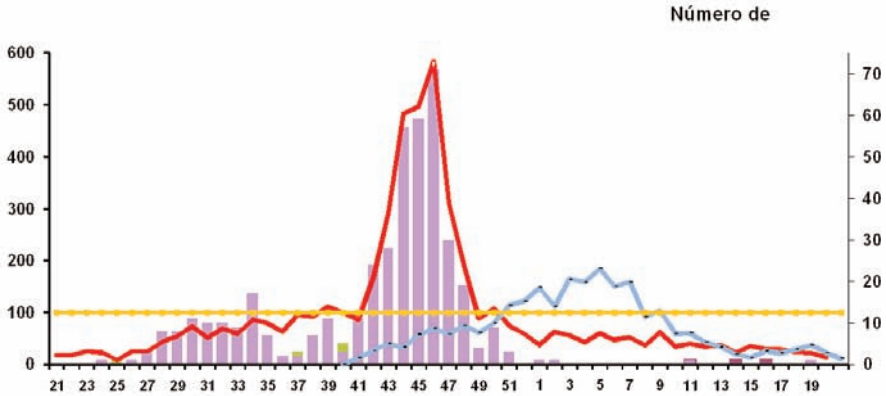
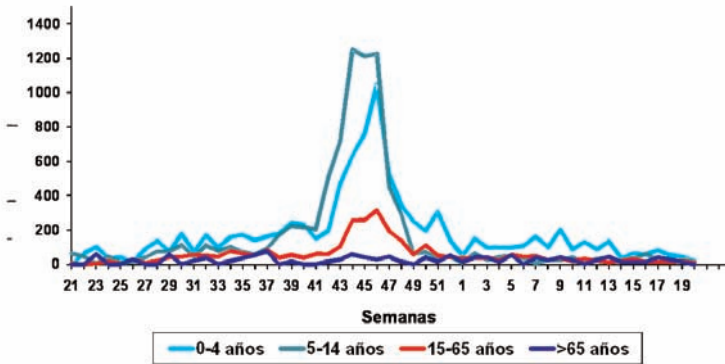


Figura 2
Tasa de incidencia de síndrome gripal por grupos de edad en la red de médicos centinelas de Cataluña. Semanas 21(2009)-20 (2010)



IC95% 1,3-2,4); de 15-44 años (RR=1,4; IC95% 1,1-1,8); y en el de 45-64 años (RR=2,0; IC95% 1,5-2,5) respecto a los mayores de 64 años. La incidencia también fue superior en hombres (11,7 por 105 hab) respecto a las mujeres (9,0 por 105 hab) y las

diferencias también fueron estadísticamente significativas (RR=1,3, IC95% 1,1-1,5) (tabla 1).

La mortalidad global fue del 0,7 por 105 hab (IC 95% 0,5-0,9) y fue también superior

Figura 3

Distribución de la totalidad de las muestras positivas en pacients asistidos por síndromes gripales en la red de médicos centinelas de Cataluña. Semanas 21(2009)-20 (2010)

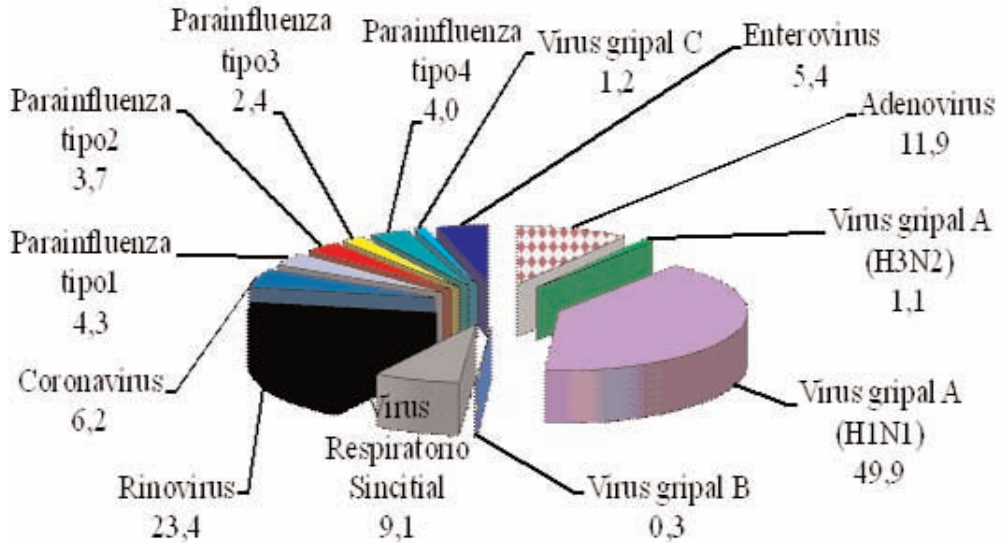


Tabla 1

Tasa de pacientes hospitalizados graves por gripe pandémica (H1N1)2009 en Cataluña por grupos de edad. Semanas 21 (2009)-20 (2010)

| Variable | Población | Pacientes Hospitalizados graves | Tasa/ ⁵ 10 hab. | RR* | IC* 95% |
|-------------------|-----------|---------------------------------|----------------------------|-----|---------|
| Grupo edad (años) | | | | | |
| 0-4 | 418.271 | 85 | 20,3 | 3,2 | 2,3-4,4 |
| 5-14 | 715.308 | 80 | 11,2 | 1,8 | 1,3-2,4 |
| 15-44 | 3.345.794 | 301 | 9,0 | 1,4 | 1,1-1,8 |
| 45-64 | 1.839.021 | 229 | 12,4 | 2,0 | 1,5-2,5 |
| >64 | 1.233.465 | 78 | 6,3 | Ref | |
| Sexo | | | | | |
| Hombres | 3.721.373 | 434 | 11,7 | 1,3 | 1,1-1,5 |
| Mujeres | 3.783.508 | 339 | 9,0 | Ref | |
| TOTAL | 7.551.859 | 773 | 10,3 | | |

RR: Riesgo relativo; IC: Intervalo de confianza

Tabla 2
Tasa de mortalidad por gripe pandémica (H1N1)2009 en Cataluña por grupos de edad.
Semanas 21 (2009)-20 (2010)

| Grupo de edad (años) | Población | Defunciones per grip | Tasa/10 ⁵ hab | RR | IC 95% |
|----------------------|-----------|----------------------|--------------------------|------|---------|
| 0-4 | 418.271 | 4 | 1,0 | 1,7 | 0,5-5,7 |
| 5-14 | 715.308 | 5 | 0,7 | 1,2 | 0,4-3,9 |
| 15-44 | 3.345.794 | 23 | 0,7 | 1,2 | 0,5-2,8 |
| 45-64 | 1.839.021 | 15 | 0,8 | 1,4 | 0,6-3,5 |
| >64 | 1.233.465 | 7 | 0,6 | Ref. | |
| Sexo | | | | | |
| Hombres | 3.721.373 | 27 | 0,7 | 1,0 | 0,8-1,2 |
| Mujeres | 3.783.508 | 27 | 0,7 | Ref. | |
| TOTAL | 7.551.859 | 54 | 0,7 | | |

en niños (0,8) y adulto de menos de 65 años (0,7) respecto a los mayores de 64 (0,6) años pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas (tabla 2).

La letalidad estimada fue de 0,03% (IC

95% 0,01%-0,04%) y fue muy superior en el grupo de 15 a 44 años (RR=3,1; IC95% 1,2-8,3), de 45 a 64 años (RR=11,9; IC95% 4,3-32,7) y mayores de 64 años (RR=79,6; IC95% 25,3-250,9) respecto al grupo de 5 a 14 años (tabla 3).

Tabla 3
Letalidad por gripe pandémica (H1N1)2009 en Cataluña por grupos de edad.
Semanas 21 (2009)-20 (2010)

| Grupo de edad años | Síndromes gripales atendidos en la red de médicos centinelas | Número de defunciones (Registro de casos graves) | Letalidad (x100) | RR | IC 95% |
|--------------------|--|--|------------------|------|------------|
| 0-4 | 22.820 | 4 | 0,02 | 1,9 | 0,5-7,1 |
| 5-14 | 54.212 | 5 | 0,01 | Ref. | |
| 15-44 | 83.262 | 23 | 0,03 | 3,0 | 1,2-8,3 |
| 45-64 | 14.623 | 15 | 0,11 | 11,1 | 4,3-30,6 |
| >64 | 953 | 7 | 0,73 | 79,6 | 25,3-250,9 |
| TOTAL | 175.870 | 54 | 0,03 | | |

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza

DISCUSIÓN

La gripe pandémica supuso un aumento de la necesidad de información. Por ello el sistema de vigilancia epidemiológica de la gripe en Cataluña se reforzó a través de la detección y confirmación de los primeros casos. Posteriormente, al aumentar el número de casos, la vigilancia se centró en los casos graves hospitalizados con el objetivo de estimar el grado de gravedad de la pandemia y adecuar la respuesta de salud pública a la misma.

La incidencia de síndromes gripales fue muy superior en el grupo de 5 a 14 y de 0 a 4 años respecto a los grupos de 15 a 64 y mayores de 64 tal y como han señalado otros estudios⁶⁻¹⁰. Ello sugiere una cierta inmunidad previa de las personas mayores lo cual ha contribuido a una presentación más leve de la enfermedad y también señala que los grupos escolarizados pueden haber contribuido a la transmisión de la gripe, lo cual se debería tener en cuenta en los programas de prevención y control de esta enfermedad^{5,11-13}.

La vigilancia virológica puso de manifiesto el predominio absoluto del virus gripal (H1N1) 2009 respecto al resto de virus respiratorios y además durante las semanas de actividad epidémica fue el único virus que se aislaba en las muestras de la red de médicos centinelas como ya habían señalado otros estudios⁹.

La incidencia de casos graves hospitalizados fue también muy superior en el grupo de 0 a 4 años tal y como ya se ha descrito en la gripe, pero además también fue superior en el grupo de 5 a 14 y de 15 a 64 respecto a los mayores de 64 a diferencia de lo observado en la gripe estacional^{14,15}. Ello es congruente con las tasas de incidencia estimadas por la red de médicos centinela y se explicaría por una cierta inmunidad previa para esta cepa en las personas de esta edad tal y como se ha señalado anteriormente^{5,8,16}. Además, debido

a que las personas más vulnerables y con mayor número de factores de riesgo para la gripe se sitúa entre los mayores de 64 años, este factor habría contribuido a reducir la eventual gravedad de esta onda pandémica. La incidencia de casos graves hospitalizados ha sido similar o inferior a la observada en países del hemisferio sur^{5,9} y, en general, sugiere que la gravedad de la pandemia por el número de pacientes graves hospitalizados no sería superior a la gripe estacional con dos importantes diferencias: la actividad epidémica se ha presentado con dos meses de antelación respecto a lo que es habitual para la gripe estacional y los grupos de edad más afectados han sido los niños y adultos jóvenes.

Las tasas de mortalidad también presentaron una distribución etaria similar, con mayor mortalidad en el grupo de 0 a 4 años, aunque las diferencias fueron menores y no estadísticamente significativas. A pesar de no poder comparar estas muertes confirmadas de gripe pandémica con las registradas en años anteriores, diferentes estudios señalan que la mortalidad por gripe pandémica no habría sido superior a la que causa la gripe estacional¹⁷⁻¹⁹, pero la mayor mortalidad en personas jóvenes a causa de la gripe pandémica si que puede comportar un mayor número de años de vida potencialmente perdidos¹⁸. Ello se debería tener en cuenta para evaluar el impacto de la pandemia en futuros estudios de mortalidad tal como han apuntado otros trabajos.

En cambio, la letalidad estimada a partir del número de síndromes gripales señala que los grupos con mayor riesgo de morir son los adultos y muy especialmente el grupo de los mayores de 64 años (RR=79,6) lo cual es consistente con la mayor prevalencia de factores de riesgo en este grupo y con lo observado en otros estudios⁸.

El estudio tiene algunas limitaciones. La definición de caso utilizada es específica para los casos graves y por tanto los resulta-

dos no son representativos del conjunto de pacientes que ingresan por gripe en los hospitales. También es posible que exista un subregistro difícil de medir, atribuible a centros que no dispusieran de la prueba (aunque se habilitó un sistema de derivación de muestras para ellos) o a pacientes que no llegasen a ingresar debido a que fallecieron fuera del hospital. La falta de una referencia histórica de esta serie de pacientes es otra limitación que se podría subsanar si se incorporase este sistema de casos graves a la vigilancia habitual de la gripe.

El estudio también posee algunas fortalezas. En el sistema de vigilancia de casos graves participaron todos los sanitarios y centros de Cataluña y por tanto se debe considerar que tuvo una base de población bien delimitada. También la curva epidémica de casos graves presenta una forma muy similar a la de los síndromes gripales elaborada a partir de la red de médicos centinelas, la cual ya está perfectamente validada. Finalmente, todos los casos fueron confirmados por cultivo o PCR y por ello no cabe esperar que existieran falsos diagnósticos de gripe pandémica.

Se puede concluir que la menor tasa de incidencia y el riesgo inferior de hospitalización en los mayores de 64 años respecto al resto de grupos sugiere la protección relativa de este grupo de edad frente a este virus pandémico. Se debería incluir la vigilancia de casos graves de gripe en los sistemas de vigilancia para valorar la gravedad de las epidemias estacionales y pandémicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention. Swine influenza (H1N1) infection in two children—Southern California, March–April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:400–2.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Update: swine influenza (H1N1) infections—California and Texas, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:435–7.
3. World Health Organization. Global alert and response, pandemic (H1N1) 2009, frequently asked questions: what is phase 6? http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/levels_pandemic_alert/en/index.html. Accedido 11 de Octubre de 2010.
4. World Health Organization. WHO guidelines for global surveillance of influenza A/H5. 2004. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/globalsurveillance.pdf. Accedido 11 de Octubre de 2010.
5. Ortiz JR, Sotomayor V, Uez OC, Oliva O, Bettels D, McCarron M, Bresee JS et al. Strategy to enhance influenza surveillance worldwide. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:1271-1278.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Hospitalized patients with novel influenza (H1N1) virus infection—California, April–May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:536–41.
7. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med.* 2009;361:1935–44.
8. 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.
9. Carcione D, Giele C, Dowse GK, Mak DB, Goggin L, Kwan K et al. Comparison of Pandemic (H1N1) 2009 and Seasonal Influenza, Western Australia, 2009. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:1388-1395.
10. Lemaitre M, Carrat F. Comparative age distribution of influenza morbidity and mortality during seasonal influenza epidemics and the 2009 H1N1 pandemic. *BMC Infect Dis.* 2010;10:162. Doi:10.1186/1471-2334-10-162.
11. Gift TL, Palekar RS, Sodha SV, Kent CK, Fagan RP, Archer WR et al. Household Effects of School Closure during Pandemic (H1N1) 2009, Pennsylvania, USA. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:1315-1317.
12. Monto AS, Davenport FM, Napier JA, Francis T Jr. Effect of vaccination of a school-age population upon the course of an A2/Hong Kong influenza epidemic. *Bull World Health Organ.* 1969;41:537–42.
13. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med.* 2001;344:889–96.

14. O'Brien MA, Uyeki TM, Shay DK, Thomson WW, Kleinman K, McAdam A et al. Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics*. 2004;113(3 pt 1):585-593.

15. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Say DK, Davis RL, Destefans F et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med*. 2000;342(4):232-239.

16. Lee EH, Wu C, Lee EU, Stoute A, Hanson H, Cook HA et al. Fatalities associated with the 2009 H1N1 influenza A virus in New York city. *CID* 2010;50:1498-1504.

17. 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. *Eurosurveill*. 2009;14:pii:19365.

18. Muscatello DJ, Cretikos MA, MacIntyre CR. All-Cause Mortality during First Wave of Pandemic (H1N1) 2009, New South Wales, Australia, 2009. *Emerg Infect Dis* 2010;16:1396-1402.

19. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Kleinman K, McAdam A et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004;292:1333-40.

Anexo 1

Grupo de trabajo para la vigilancia y el control de la gripe pandémica

UVE Barcelonès Nord i Maresme: Pep Álvarez, Ignasi Parron, Caritat Planas, Elsa Plasència.

UVE Regió Costa Ponent: Irene Barreig, Miquel Boldú, Mireia Llach, Ma. Àngels Tarres.

UVE Vallès Occidental i Vallès Oriental: César Arias, Assumpta Recasens, Maria Rosa Sala.

UVE Catalunya Central: Mònica Carol, Roser Torra.

UVE Girona: Neus Camps, Maria Company, Núria Follia, Maria Sabater.

UVE Lleida: Miquel Alseda, Antoni Artigues, Pilar Bach, Pere Godoy, Joan Torres.

UVE Tarragona: Jorgina Balaña, Sofia Minguell, Rosa Mercè Vileu.

UVE Terres de l'Ebre: Laura Curto, Glòria Ferrús, M. Carme Pérez.

Agència de Salut Pública de Barcelona: Joan A. Caylà, Patricia Garcia de Olalla, Sarah Lafuente, Àngels Orcau, Cecilia Tortajada.

Microbiologia: Andrés Antón, Ma. Teresa Jiménez de Anta, Ma. Ángeles Marcos, Tomàs Pumarola.

Subdirecció Gral. Vigilància i Resposta a Emergències SP: Luca Basile, Neus Cardeñosa, Glòria Carmona, Pilar Ciruela, Pere Godoy, Ana Martínez, Anna Rodés, Núria Torner.

ORIGINAL

DIFERENCIAS ENTRE LAS ONDAS GRIPALES DE VERANO Y DE OTOÑO DURANTE LA PANDEMIA DE GRIPE (H1N1) 2009 EN NAVARRA (*)

Jesús Castilla (1,2), Marcela Guevara (1,2), Manuel García Cenoz (1,2), Gabriel Reina (3), Víctor Martínez Artola (4), M^a Jesús Zamora (5), Fátima Irisarri (1,2), Mirian Fernández Alonso (3), Esther Salcedo (4), Red de Médicos Centinela y Red de Vigilancia Epidemiológica y Microbiológica de Gripe de Navarra.

(1) Instituto de Salud Pública de Navarra. Pamplona.

(2) CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

(3) Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

(4) Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

(5) Hospital Reina Sofía de Tudela

(*) Financiación: Esta actividad ha sido financiada parcialmente por el European Centre for Disease Prevention and Control (Proyecto I-MOVE), y el Instituto de Salud Carlos III (GR09/0028 y PS09/01179).

RESUMEN

Fundamento: La gripe (H1N1) 2009 produjo en Navarra una onda en verano y otra en otoño de 2009. El objetivo de este trabajo es comparar las características de ambas ondas epidémicas.

Métodos: Analizamos la notificación individualizada de gripe, las confirmaciones virológicas en la red centinela de atención primaria, y los casos hospitalizados con confirmación de gripe en Navarra y comparamos los periodos de verano (semanas 21 a 39 de 2009) y otoño-invierno (semanas 40 de 2009 a 20 de 2010).

Resultados: Durante 2009 hubo dos ondas de gripe A(H1N1)2009, con picos en julio y noviembre. En verano (semana 21 a 39) se notificaron 4.389 casos de síndrome gripal, siendo los más afectados los adultos jóvenes (58% entre 15 y 44 años). La mayor incidencia se registró tras las fiestas de San Fermín (92 casos por 100.000 en la semana 29) con retorno inmediato a niveles basales. En otoño se produjo una segunda onda que alcanzó tasas 7 veces mayores (667 casos por 100.000 en la semana 45) y se mantuvieron 9 semanas por encima del umbral epidémico, siendo el grupo de edad más afectado el de niños de 5 a 14 años (111 por 1000). En el pico de las dos ondas el porcentaje de frotis confirmados para gripe superó el 60%. Durante el verano se produjeron 66 ingresos con confirmación de gripe (H1N1)2009, y en otoño 158. La proporción de casos que requirieron ingresos en hospital fue mayor en verano (1,5%) que en otoño (0,8%; $p < 0,0001$).

Conclusión: La circulación de la gripe fue mucho menor en verano. La aparición de casos graves se produjo tanto en momentos con alta como con baja incidencia de síndromes gripales.

Palabras clave: Gripe. Pandemias. Variación estacional.

ABSTRACT

Differences between Summer and Fall Waves of Influenza in the Pandemic of Influenza (H1N1) 2009 in Navarre, Spain

Background: Two waves of influenza (H1N1)2009 were produced in Navarre in 2009, one in the summer and the other in the fall. We aim to compare the characteristics of the two epidemic waves.

Methods: We analysed individual influenza reports, virological confirmations in the primary care sentinel network, and hospitalised cases with confirmed influenza in Navarre. We compared the summer period (week 21 to 39 in 2009) with the fall-winter period (week 40 in 2009 to 20 in 2010).

Results: Two waves of influenza A(H1N1)2009 occurred during 2009, with peaks in July and November. In the summer (week 21 to 39) 4389 cases of influenza syndrome were reported, with young adults the most affected group (58% aged 15-44 years). The highest incidence was registered after the San Fermín fiesta (92 cases per 100,000 population in week 29), with immediate return to baseline levels. A second wave occurred in the fall, with rates up to 7 times higher (667 cases per 100,000 in week 45); they remained above the epidemic threshold for 9 weeks, with children aged 5-14 years (111 per 1000) the most affected group. In the peak of both waves the percentage of smears confirmed for influenza reached 60%. During the summer there were 66 admissions with confirmed influenza (H1N1)2009, and 158 than in the fall. The proportion of cases requiring admission to hospital was higher in the summer (1.5%) than in fall (0.8%; $p < 0,0001$).

Conclusion: Influenza circulation was much lower in the summer. Serious cases occurred in periods of both high and low incidence of influenza syndromes.

Keywords: Influenza. Seasonal variation. Pandemics.

Correspondencia:

Jesús Castilla.

Instituto de Salud Pública

Leyre 15

31003 Pamplona

jeastile@navarra.es

INTRODUCCIÓN

Los virus de la gripe circulan de forma continua en el mundo, pero en los países templados, las ondas epidémicas se producen casi exclusivamente en los meses fríos. Por este motivo se atribuye a las condiciones medioambientales un papel importante en la patogenia de la gripe.¹⁻³ En verano ocasionalmente se producen brotes autolimitados en colectividades y, muy esporádicamente, ondas gripales coincidiendo con pandemias por virus para los que la mayoría de la población es susceptible.⁴⁻⁶

En abril de 2009 se detectó por primera vez la afectación en humanos por el virus de la gripe (H1N1) 2009 de origen porcino⁷, frente al cual la mayoría de la población carecía de defensas⁸, y en poco tiempo se extendió por el mundo llevando a la Organización Mundial de la Salud a declarar la situación de pandemia⁷. En los países del hemisferio norte se mantuvo la circulación del virus durante la primavera y el verano con niveles bajos de incidencia, pero en la mayoría de los países no se superó el umbral epidémico hasta la llegada de los meses fríos⁹.

En Navarra la gripe (H1N1)2009 circuló durante un periodo de 30 semanas y ocasionó dos ondas que superaron el umbral epidémico, la primera en julio y la segunda entre octubre y noviembre. Comparamos las características de estas dos ondas de gripe y los casos ocurridos en ellas.

SUJETOS Y MÉTODOS

El síndrome gripal es enfermedad de declaración obligatoria individualizada en Navarra. La notificación se efectúa de forma automatizada desde el programa de historia clínica que está implantado en todos los centros de atención primaria y consultorios de la red asistencial pública. Esta información se complementa con las notificaciones del resto de los dispositivos asistenciales. Se aplica

la definición de síndrome gripal de la Clasificación Internacional de Atención Primaria, segunda versión, que requiere la presencia de al menos cuatro síntomas generales o respiratorios¹⁰. De cada caso se recoge la fecha, sexo, edad y zona básica.

Desde 2003 existe en Navarra una Red de Médicos Centinela de Atención Primaria para la vigilancia de la gripe¹¹ que desde la declaración de la pandemia estuvo formada por 60 médicos de familia, 12 pediatras y 2 médicos de residencias geriátricas, los cuales cubrieron una población de 112.421 personas con buena representatividad de la población de la región. En esta red se aplica la definición europea de síndrome gripal, que requiere el comienzo súbito de los síntomas, la presencia de al menos un síntoma general (fiebre, cefalea o malestar general) y la presencia de al menos un síntoma respiratorio (tos, disnea o dolor de garganta). En estos casos se registraron los síntomas presentes al diagnóstico, y de una muestra de pacientes seleccionados con un criterio sistemático, se tomó con su consentimiento un frotis nasofaríngeo para diagnóstico virológico.

Desde la declaración de la alerta pandémica se sistematizó la vigilancia epidemiológica de casos de gripe en los hospitales, consistente en que a todos los pacientes con enfermedad respiratoria aguda que ingresaron en hospital y a todos los casos graves atendidos en urgencias se les tomó un frotis nasofaríngeo. Tanto los frotis de la red de médicos centinela como los de los hospitales fueron procesados en uno de los dos laboratorios de referencia de la región (Clínica Universidad de Navarra y Complejo Hospitalario de Navarra) mediante reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) y/o cultivo viral. Los aislados fueron caracterizados por técnicas de inmunofluorescencia o RT-PCR para gripe A (subtipos H1 y H3) y gripe B. Desde junio de 2009, se aplicó a todos los frotis la técnica de RT-PCR en tiempo real para la detección del virus gripal (H1N1)

2009. Una muestra representativa de los virus aislados fue enviada al laboratorio de gripe del Centro Nacional de Microbiología para su caracterización. En más de la mitad de las muestras negativas a gripe se analizó mediante cultivo o PCR la presencia de otros virus respiratorios que incluyeron: virus respiratorio sincitial, parainfluenza, adenovirus y enterovirus.

Las series de temperaturas ambientales se tomaron de los registros de la Agencia Estatal de Meteorología correspondientes al observatorio de Pamplona. Como denominadores de las tasas se utilizaron los datos de la población de Navarra según el padrón del Instituto Nacional de Estadística a enero de 2009.

En los análisis se consideraron todos los casos clínicos de gripe notificados en atención primaria, los casos ingresados con confirmación de gripe en laboratorio entre las semanas 21 de 2009 y la 20 de 2010. Comparamos los casos del periodo intertemporadas (entre la semana 21 y 39 de 2009) y la temporada gripal propiamente dicha (entre las semanas 40 de 2009 y 20 de 2010).

Se utilizó la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher para la comparación de proporciones y la prueba de Wilcoxon para la comparación de medianas.

RESULTADOS

Descripción de la onda gripal pandémica del verano

En 2009 en el periodo entre las dos temporadas de gripe (semana 21 a 39) se notificaron 4.389 casos de síndrome gripal en Navarra (7 por 1000 habitantes). Se registró un pico en la incidencia de síndromes gripales entre el 12 y el 25 de julio que superó ligeramente el umbral epidémico durante dos semanas con una tasa máxima de 92 casos por 100.000 habitantes en la semana 29, y que retornó a niveles basales a la sema-

na siguiente (figura 1). Esta onda tomó fuerza coincidiendo con las fiestas de San Fermín de Pamplona, que anualmente reúnen a un considerable número de personas de múltiples procedencias, en numerosos actos multitudinarios. También se detectaron agregaciones de casos relacionadas con campamentos infantiles. La situación meteorológica fue la típica del verano con temperaturas altas y baja humedad. En los días del pico de gripe las temperaturas máximas tuvieron una media de 32,2°C y las mínimas de 15,1°C, y en el resto del verano la media de las máximas fue de 28,7°C y la de las mínimas de 14,7°C.

Todas las identificaciones de virus gripales se correspondieron con el virus pandémico (H1N1)2009. Entre las dos semanas en las que la incidencia superó el umbral epidémico el 69% (69/100) de los frotis de la red centinela de primaria resultaron positivos a gripe (figura 2), y sólo se detectaba circulación muy esporádica de otros virus respiratorios (tabla 1).

La mayor incidencia de síndromes gripales se registró en adolescentes y adultos jóvenes, entre 15 y 44 años (10 por 1000), y en niños de 5 a 14 años (10 por 1000). Ambos fueron también los grupos de población con mayor porcentaje de frotis positivos a gripe (43% y 53%, respectivamente; tabla 2).

Descripción de la onda gripal pandémica del otoño

Entre las semanas 40 de 2009 y 20 de 2010 se notificaron 19.616 casos (32 por 1000 habitantes). En octubre la incidencia de síndromes gripales volvió a aumentar, ocasionando una segunda onda que alcanzó el pico en la segunda semana de noviembre con 667 casos por 100.000 habitantes. La incidencia se mantuvo durante 9 semanas por encima del umbral epidémico y desde mediados de diciembre retornó a niveles basales (figura 1). Esta onda se produjo den-

Tabla 1
Circunstancias que acompañaron a las ondas de gripe pandémica del verano (semanas 21 a 39 de 2009) y del otoño-invierno (semanas 40 de 2009 a 20 de 2010)

| | Semanas 21 a 39 | Semanas 40 a 20 |
|--|---|--|
| Actividades que pudieron influir en la propagación | Fiestas de San Fermín Campamentos infantiles | Actividad escolar y guarderías |
| Temperatura media ambiental | Alta | Media |
| Detección de otros virus circulantes | Detección esporádica de parainfluenza | Parainfluenza, virus sincitial respiratorio y adenovirus |
| Alarma social en relación con la gripe pandémica | Alta | Menor |
| Comportamiento gripal | Pequeña onda gripal seguida de circulación esporádica | Onda gripal similar a otras ondas estacionales |
| Tasa máxima semanal por 100.000 habitantes | 92 | 667 |
| Semanas por encima del umbral epidémico | 2 | 9 |
| Población más afectada | Adultos jóvenes | Niños |

Tabla 2
Incidencia de síndromes gripales e identificaciones de gripe en pacientes de la red centinela según grupos de edad. Semanas 21 a 39 de 2009 y semanas 40 de 2009 a 20 de 2010

| Periodo y edad | Casos de síndrome gripal notificados | | | Identificaciones de gripe | | |
|------------------------|--------------------------------------|------------|-------------------------------------|---------------------------|------------------|-----------|
| | Número | % | Tasa por 10 ⁵ habitantes | Frotis analizados | Frotis + a gripe | % |
| Semanas 21 a 39 | | | | | | |
| 0-4 años | 274 | 6 | 8 | 13 | 1 | 8 |
| 5-14 años | 645 | 15 | 10 | 32 | 17 | 53 |
| 15-44 años | 2567 | 58 | 10 | 171 | 73 | 43 |
| 45-64 años | 738 | 17 | 5 | 51 | 14 | 27 |
| 65 y más años | 165 | 4 | 2 | 15 | 2 | 13 |
| Total | 4389 | 100 | 7 | 282 | 107 | 38 |
| Semanas 40 a 20 | | | | | | |
| 0-4 años | 2146 | 11 | 64 | 19 | 5 | 26 |
| 5-14 años | 6857 | 35 | 111 | 82 | 58 | 71 |
| 15-44 años | 7628 | 39 | 28 | 328 | 131 | 40 |
| 45-64 años | 2476 | 13 | 16 | 103 | 34 | 33 |
| 65 y más años | 509 | 3 | 5 | 30 | 5 | 17 |
| Total | 19616 | 100 | 32 | 562 | 233 | 41 |

tro de la temporada gripal habitual, cuando las temperaturas ambientales eran más bajas y la actividad escolar se encontraba a pleno rendimiento. En el conjunto de la temporada, 233 (41%) de los 562 frotis de la red de médicos centinela resultaron positivos para el virus de la gripe (tabla 2), y entre las 9 semanas con incidencia por encima del umbral epidémico este porcentaje ascendió al 53% (218/412) (figura 2). Los 233 frotis positivos a gripe correspondieron al virus pandémico (H1N1) 2009. También se detectó circulación concomitante de otros virus respirato-

rios, principalmente virus respiratorio sincitial, parainfluenza y adenovirus (tabla 1).

Las mayores tasas de incidencia se registraron en niños de 5 a 14 años (111 por 1000), seguidos por los menores de 5 años (64 por 1000). El 46% de los casos de síndrome gripal tenían menos de 15 años, y el 84% menos de 44 años. Los niños de 5 a 14 años presentaron también el porcentaje más alto de positividad a gripe en los frotis (71%; 58/82) frente al 41% del promedio de todas las edades (tabla 2).

Figura 1
Incidencia semanal de síndromes gripales y número de ingresos hospitalarios por gripe en la temporada 2009-2010 en Navarra

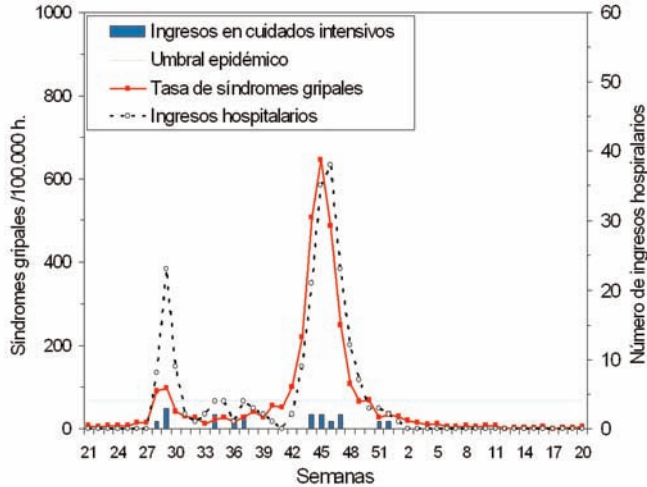


Figura 2
Número de identificaciones de virus de la gripe por semanas y porcentaje de frotis positivos en pacientes de la red de médicos centinela

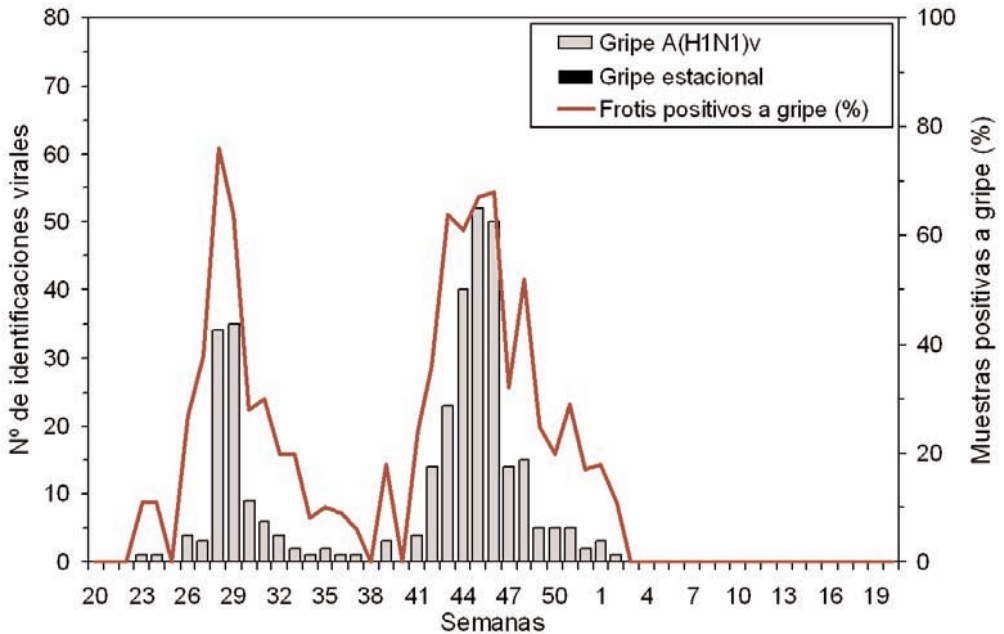


Tabla 3
Comparación de manifestaciones clínicas entre los casos de gripe con confirmación por laboratorio diagnosticados en verano (semanas 21 a 39 de 2009) y del otoño-invierno (semanas 40 de 2009 a 20 de 2010)

| Síntomas | Niños de 0 a 14 años | | | | | | Niños de 15 y más años y adultos | | | | | |
|--|----------------------|-----|-----------------|-----|---------|-----|----------------------------------|-----|-----------------|---------|---|--|
| | Semanas 21 a 39 | | Semanas 40 a 20 | | p | | Semanas 21 a 39 | | Semanas 40 a 20 | | p | |
| | N | % | N | % | | | N | % | N | % | | |
| Contacto con otro caso | 9 | 47 | 32 | 82 | 0,0017 | 30 | 28 | 81 | 50 | 0,0004 | | |
| Nº de síntomas, mediana y rango intercuartil | 7 | 6-9 | 9 | 8-9 | <0,0001 | 8 | 7-9 | 9 | 8-10 | <0,0001 | | |
| Comienzo súbito | 13 | 68 | 59 | 95 | 0,0043 | 64 | 60 | 148 | 91 | <0,0001 | | |
| Fiebre | 19 | 100 | 62 | 100 | 1 | 104 | 98 | 162 | 100 | 0,1555 | | |
| Escalofríos | 9 | 47 | 56 | 90 | 0,0002 | 71 | 67 | 139 | 86 | 0,0003 | | |
| Malestar general | 16 | 84 | 59 | 95 | 0,1378 | 103 | 97 | 160 | 99 | 0,3871 | | |
| Cefalea | 18 | 95 | 50 | 81 | 0,2815 | 88 | 83 | 139 | 86 | 0,5359 | | |
| Artralgia/mialgias | 8 | 42 | 47 | 76 | 0,0642 | 86 | 81 | 145 | 90 | 0,0520 | | |
| Tos | 15 | 79 | 62 | 100 | 0,0023 | 95 | 90 | 151 | 93 | 0,2955 | | |
| Dolor de garganta | 14 | 74 | 50 | 81 | 0,5299 | 82 | 77 | 114 | 70 | 0,2070 | | |
| Disnea | 0 | 0 | 4 | 7 | 0,5681 | 11 | 10 | 12 | 7 | 0,3960 | | |
| Afectación de vías altas | 16 | 84 | 57 | 92 | 0,3827 | 100 | 94 | 138 | 85 | 0,0201 | | |
| Total | 19 | 100 | 62 | 100 | | 106 | 100 | 162 | 100 | | | |

Tabla 4
Comparación de algunas características de los ingresos hospitalarios con confirmación de gripe pandémica ocurridos en verano (semanas 21 a 39 de 2009) y en otoño-invierno (semanas 40 de 2009 a 20 de 2010)

| | Semanas 21 a 39 | Semanas 40 a 20 | p |
|--|--------------------|--------------------|---------|
| Ingresos hospitalarios con confirmación de gripe | 66 | 158 | |
| Tasa por 100.000 habitantes | 11 | 25 | <0,0001 |
| Tasa por 1000 casos de síndrome gripal | 15 | 8 | <0,0001 |
| <15 años | 13 | 8 | 0,1496 |
| 15-64 años | 13 | 7 | 0,0019 |
| ≥ 65 años | 67 | 31 | 0,0700 |
| Edad, mediana (rango) | 38 (0-84) | 19 (0-85) | 0,0005 |
| Estancia, mediana (rango) | 6 (1-52) | 5 (0-62) | 0,1674 |
| Ingresos inferiores a 72 horas | 14 (21%) | 38 (24%) | 0,7299 |
| Factores de riesgo previos | | | 0,0087 |
| Enfermedad crónica | 28 (42%) | 53 (34%) | |
| Asma | 8 (12%) | 10 (6%) | |
| Embarazo | 4 (6%) | 3 (2%) | |
| Menores de 5 años sin otro riesgo | 4 (6%) | 38 (24%) | |
| Ningún factor de riesgo conocido | 22 (22%) | 54 (34%) | |
| Ingresos en unidad de cuidados intensivos | 9 | 9 | |
| Proporción de los hospitalizados | 14% | 6% | 0,0593 |
| Edad, mediana (rango) | 54 (27-73) | 38 (15-81) | 0,9652 |
| Defunciones en personas con confirmación de gripe | 1 | 3 | |
| Proporción de los ingresos en cuidados intensivos (%) | 11% | 33% | 0,5765 |
| Tasa por 100.000 habitantes | 0,2 | 0,5 | 0,3750 |

Comparación de los casos de gripe confirmados en los dos periodos

La mediana del número de síntomas fue mayor en otoño que en verano, tanto en niños (9 frente a 7, respectivamente; $p < 0,0001$) como en adolescentes y adultos (9 frente a 8, respectivamente; $p < 0,0001$). En otoño los casos refirieron con mayor frecuencia haber tenido contacto con un caso previo (82% de los niños y 50% de los adultos), comienzo súbito de los síntomas (95% de los niños y 91% de los adultos) y escalofríos (90% de los niños y 86% de los adultos). Los niños también presentaron tos con mayor frecuencia en otoño (100%), mientras que los adultos y adolescentes refirieron la

afectación de vías respiratorias altas con mayor frecuencia en el verano (94%) (tabla 3).

Durante el verano se produjeron 66 ingresos de personas con confirmación de gripe pandémica, mientras que en otoño el número de ingresos ascendió a 158. La proporción de casos que ingresaron fue significativamente mayor en verano (15 por 1.000 casos de gripe) que en otoño (8 por 1.000; $p < 0,0001$). Los ingresos del verano se produjeron en personas con mayor edad (mediana de edad de 38 años) y predominaron las que tenían antecedentes de enfermedad crónica, asma o eran mujeres embarazadas (78%). Por el contrario, en otoño los ingresa-

dos eran más jóvenes (mediana de edad de 19 años) y en menor proporción tenían antecedentes de riesgo (66%) (tabla 4).

La proporción de ingresos que requirieron estancia en unidades de cuidados intensivos fue mayor en el verano (14%) que en otoño (6%), aunque la diferencia no alcanzó significación estadística ($p=0,0593$). No se detectaron diferencias en la letalidad de los casos entre los dos periodos (1 y 3 defunciones, respectivamente) (tabla 4).

DISCUSIÓN

En 2009 se produjeron dos ondas de gripe pandémica en Navarra por la propagación del virus (H1N1)2009 en población que era mayoritariamente susceptible. La primera onda ocurrió en verano, alcanzó una incidencia baja y remitió en la tercera semana. El repunte de casos se produjo durante las Fiestas de San Fermín en Pamplona, lo que hace pensar en que la concentración de gran número de personas de distintas procedencias en diversos actos públicos multitudinarios pudo ocasionar la entrada del virus y su rápida propagación inicial. Pasados estos días, las condiciones ambientales y sociales no permitieron mantener la propagación del virus y el brote remitió. La segunda onda se produjo en otoño y presentó una difusión y duración similares a las de la gripe estacional de otros años. Entre los factores que pueden explicar este diferente comportamiento están el que en verano una parte de la población interrumpe su actividad habitual, sale de vacaciones, y pasa más tiempo al aire libre y menos en agrupaciones en espacios cerrados, por lo que se crean menos oportunidades para la propagación del virus. Este efecto puede ser especialmente relevante en niños, por su importante papel en la propagación de infecciones¹² y cuyo periodo vacacional se prolonga durante todo el verano¹³. El sol, el calor y la baja humedad ambiental durante el verano pueden ser obstáculos para la supervivencia del virus de la gripe en el medio y para su propagación.^{3,14-15} Algunos

trabajos han descrito que temperaturas ambientales superiores a 30° C podrían bloquear la transmisión del virus de la gripe por aerosoles quedando limitada a la transmisión por contacto¹⁴⁻¹⁵.

Durante el verano la alarma social en relación con la gripe pandémica fue mayor, al ser un fenómeno de aparición reciente, sobre el cual se sabía poco, y las expectativas de una vacuna se veían lejanas¹⁶. Los primeros trabajos publicados hasta ese momento transmitían una sensación más preocupante de lo que después pudo constatarse¹⁷⁻²¹.

La onda de gripe en otoño se adelantó respecto a lo que suele ser habitual en otras temporadas. De hecho, el virus no había dejado de circular en la población durante todo el verano, por lo que pudo extenderse con facilidad en cuanto se dieron condiciones favorables para ello. Esto ocurrió cuando las temperaturas fueron bajando y la actividad escolar y laboral se encontró a pleno rendimiento¹³.

Las manifestaciones clínicas de los casos de gripe confirmada fueron menos floridas en los casos del verano. En verano posiblemente consultaron al médico casos que no lo habrían hecho en un contexto de menor alarma social, y condiciones ambientales pudieron contribuir a que síntomas como los escarlatinos o la tos estuviesen menos presentes.

A pesar de la menor incidencia de gripe durante el verano, el número de ingresos hospitalarios fue alto, y en proporción a la incidencia de síndromes gripales fue significativamente mayor que durante el otoño. Hay varias posibles explicaciones para ello: el que la onda del verano estuviese más centrada en adultos jóvenes que fueron los que generaron la mayor parte de los casos graves, los protocolos asistenciales que inicialmente era más intervencionistas y con el transcurso de la pandemia se fueron relajando, y la alarma social antes mencionada. En todo caso, estos resultados indican que pue-

den producirse casos graves de gripe incluso cuando la incidencia de síndromes gripales se mantiene baja. La incidencia de síndromes gripales depende principalmente de la afectación de los niños, mientras que los ingresos hospitalarios y las defunciones dependieron de la afectación de los adultos²². Para la aparición de casos graves parece bastar la presencia del virus en la población. El aumento en la incidencia de gripe en la población se acompaña de una mayor incidencia de casos graves, pero no es imprescindible para que se produzcan.

En resumen, la gripe parece encontrar en verano circunstancias que dificultan su propagación y que hacen muy improbable que se pueda producir ondas gripales similares a las que ocurren en los meses fríos. No obstante, la presentación de casos graves no requiere de niveles altos de incidencia de síndromes gripales, lo que hace posible que con escasa circulación gripal puedan producirse casos graves de gripe también en verano.

AGRADECIMIENTOS

A todos los médicos declarantes del sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria y a todos los profesionales que colaboran en el circuito de esta información. Agradecemos su colaboración a Agurtzane Zabala y Edurne Garde.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet*. 2003;362:1733-45.
2. Reichert TA, Simonsen L, Sharma A, Pardo SA, Fedson DS, Miller MA. Influenza and the winter increase in mortality in the United States, 1959-1999. *Am J Epidemiol*. 2004;160:492-502.
3. Tang JW, Lai FY, Nymadawa P, Deng YM, Ratnamohan M, Petric M, et al. Comparison of the incidence of influenza in relation to climate factors during 2000-2007 in five countries. *J Med Virol* 2010;82(11):1958-65.
4. Lessler J, Reich NG, Cummings DAT and the New

York City Department of Health and Mental Hygiene Swine Influenza Investigation Team. Outbreak of 2009 pandemic influenza A (H1N1) at a New York city school. *N Engl J Med*. 2009;361:2628-36.

5. Zhao H, Joseph C, Phin N. Outbreaks of influenza and influenza-like illness in England and Wales, 2005/06. *Euro Surveill*. 2007;12(5):E3-4.

6. Andreasen V, Viboud C, Simonsen L. Epidemiologic characterization of the 1918 influenza pandemic summer wave in Copenhagen: implications for pandemic control strategies. *J Infect Dis*. 2008;197:270-8.

7. New influenza A/H1N1 virus: global epidemiological situation, June 2009. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;84:249-57.

8. 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;361:1945-62.

9. European Centre for Disease Prevention and Control. European Influenza Surveillance Network (EISN). Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EISN/Pages/home.aspx>

10. ICPC-2. International Classification of Primary Care, 2nd edn. Oxford: Oxford University Press, 1998.

11. Castilla J, Arregui L, Baleztena J, Barricarte A, Bruggos A, Carpintero M, et al. Incidencia de la gripe y efectividad de la vacuna antigripal en la temporada 2004-2005. *An Sist Sanit Navar*. 2006;29:83-92.

12. Cauchemez S, Valleron AJ, Boëlle PY, Flahault A, Ferguson NM. Estimating the impact of school closure on influenza transmission from Sentinel data. *Nature*. 2008;452, 750-754.

13. Chao DL, Halloran ME, Longini IM Jr. School opening dates predict pandemic influenza A(H1N1) outbreaks in the United States. *J Infect Dis*. 2010;202:877-80.

14. Lowen A, Palese P. Transmission of influenza virus in temperate zones is predominantly by aerosol, in the tropics by contact: a hypothesis. *PLoS Curr*. 2009;RRN1002.

15. Lowen AC, Steel J, Mubareka S, Palese P. High temperature (30 degrees C) blocks aerosol but not contact transmission in influenza virus. *J Virol*. 2008;82:5650-2.

16. Johansen K, Nicoll A, Ciancio BC, Kramarz P. Pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccines in the European Union. *Euro Surveill*. 2009; 14:245-51.

17. 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.

18. Echeverria-Zuno S, Mejía-Aranguré JM, Mar-Obe-so AJ, Grajales-Muñiz C, Robles-Pérez E, González-León P, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet.* 2009; 374:2072-79.

19. World Health Organization. Mathematical modelling of the pandemic H1N1 2009. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009; 84:341-8.

20. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Beniot SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med.* 2009; 361:1935-44.

21. The ANZIC influenza Investigators. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med.* 2009; 361:1925-34.

22. Belongia EA, Irving SA, Waring SC, Coleman KA, Meece JK, Vandermause M, et al. Clinical characteristics and 30-day outcomes for influenza A 2009 (H1N1), 2008-2009 (H1N1), and 2007-2008 (H3N2) infections. *JAMA* 2010;304:1091-8.

ORIGINAL**FACTORES ASOCIADOS A LA TRANSMISIÓN A LOS CONVIVIENTES DE GRIPE (H1N1) 2009 (*)**

Hernán Vargas-Leguas (1,2), Joan A. Caylà (2), Isabel Ballester (1,3), Rosana Burgui (1,4), Maite Morte-ruel (1,5), Olivia Horna (1,2,6), Juan Bellido (3), Jesús Castilla (1,4), Anna Martínez (5) y Pere Godoy (5).

(1) Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

(2) Agència de Salut Pública de Barcelona.

(3) Centro de Salud Pública de Castellón.

(4) Instituto de Salud Pública de Navarra, Pamplona.

(5) Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

(6) Grups de Recerca d'Amèrica i Àfrica Llatines. Universitat Autònoma de Barcelona GRAAL-UAB.

(*) Proyecto financiado por: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación.

RESUMEN

Fundamentos: El entorno domiciliario ofrece importantes posibilidades de estudio de la transmisibilidad de la influenza (H1N1) 2009. El objetivo principal del estudio fue valorar los factores asociados a los casos índices que generaron casos secundarios en el ámbito domiciliario.

Método: Se diseñó un estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico mediante la aplicación de una encuesta telefónica en tres Comunidades Autónomas de España. La población de estudio fueron los casos hospitalizados y ambulatorios confirmados de gripe H1N1 (2009) declarados a las unidades de vigilancia a partir de la semana 44 de 2009. Se calculó la tasa de ataque secundaria intradomiciliaria (TAI) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). Los factores asociados a la transmisión domiciliaria se analizaron mediante regresión logística, calculándose las odds ratios (OR) y sus intervalos de confianza al 95%.

Resultados: la tasa de ataque intradomiciliaria fue de 11,3% (IC95% 9,9 – 12,7). El número de contactos convivientes fue el factor más asociado a la transmisión (OR: 5,02 IC95% 1,78-14,13).

Conclusión: El factor más asociado a la generación de casos secundarios es el tamaño del grupo familiar, siendo mayor mientras más grande es el grupo de convivientes, lo que es congruente con los datos aportados por la OMS.

Palabras Clave: Transmisión. Influenza Humana

ABSTRACT**Factors associated with household transmission of Influenza (H1N1)2009**

Background: A good part of the transmission of influenza occurs in the household context. The main objective of this study was to evaluate the factors associated with the index cases generating secondary cases in household.

Methods: We designed an observational, retrospective, multicenter through the implementation of a telephone survey in three regions of Spain. The study population were hospitalized and outpatient cases of confirmed H1N1 (2009) reported to the surveillance units from week 44 of 2009. We calculated the secondary attack rate within the household (TAI) and confidence interval of 95%. Factors associated with household transmission were analyzed by logistic regression, calculating odds ratios and confidence intervals at 95%.

Results: the secondary attack rate was 11.3% (95% CI 9.9 to 12.7) within the household. The number of household contacts was the main factor associated with the transmission (OR: 5.02 CI95% 1.78-14.13).

Conclusion: The factor most associated with the generation of secondary cases is the family size, being greater the larger the group of cohabiting, which is consistent with the data provided by WHO.

Key Words: Infectious disease transmission. Human Influenza.

Correspondencia:

Hernán Vargas-Leguás

Agència de Salut Pública de Barcelona, Servei d'Epidemiologia.

Plaza Lesepe 1, 08023, Barcelona

hvargas@aspb.cat

INTRODUCCIÓN

La reciente pandemia de influenza (H1N1) 2009 se extendió globalmente en poco tiempo. Según estudios basados en modelos de transmisión y estudios domiciliarios el 30 a 40% de la transmisión de la influenza ocurre en los domicilios, otro 20% en las escuelas y el resto en espacios comunitarios y laborales más generales¹. El impacto de la influenza en los hogares, medido a través de las tasas de ataque secundarias intradomiciliarias (TAI), nos ofrece la mejor caracterización de la transmisibilidad de la influenza²⁻⁴.

En cuanto a la magnitud de las TAI informadas hasta ahora existen importantes diferencias. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto una TAI de la Influenza (H1N1) 2009 de entre 22 y 33%, que es muy superior a la de la gripe estacional de cada año (5-15%)⁵. Se han informado tasas menores como en Japón y Reino Unido entre un 7,6 y 15% respectivamente^{6,7}. En Estados Unidos se ha propuesto una TAI de 27,3% y en Chile de hasta el 35%^{8,9}.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, se hace necesario conocer las características de la transmisión domiciliar de la gripe en nuestro contexto.

El objetivo principal es estudiar las características diferenciales de los casos índice que generan casos secundarios de gripe en el ámbito familiar.

SUJETOS Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico, desarrollado en Cataluña por el Departament de Salut y la Agencia de Salud Pública de Barcelona, por el Centro de Salud Pública de Castellón en la Comunidad Valenciana y por el Instituto de Salud Pública de Navarra en Pamplona. La población de estudio fueron los casos hospitalizados y ambulatorios confirmados de gripe H1N1

(2009) declarados a las unidades de vigilancia a partir de la semana 44 de 2009. Se aplicó una encuesta telefónica para la recogida de variables sociodemográficas, clínicas, de antecedentes, de las medidas preventivas adoptadas e información de los contactos convivientes de los casos. Se entrevistó a todos los casos declarados a las unidades de vigilancia epidemiológica hasta la semana 47. No se incluyeron los casos que fueron exitus.

Esta encuesta se desarrolló teniendo como base la encuesta epidemiológica para casos de gripe (H1N1) 2009 propuesta por el Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS) y las encuestas modificadas de cada comunidad autónoma, incorporando información de todos los contactos del domicilio de los casos.

En los contactos se definió infección respiratoria aguda (IRA), como la presencia de al menos dos de los siguientes síntomas: fiebre o febrícula, tos, odinofagia, rinorrea. Para considerar un caso de IRA secundario en el domicilio, la fecha de inicio de los síntomas en los contactos debía estar al menos entre las 24 horas y hasta el séptimo día después del inicio de síntomas del caso índice.

Se calcularon las tasas de ataque secundarias intradomiciliarias con su respectivo intervalo de confianza la 95%. Para el cálculo de las tasas de ataque secundarias se consideró como contacto susceptible a aquél que había convivido con el caso índice al menos una noche desde el inicio de síntomas del caso y que no hubiera recibido profilaxis antiviral ni vacunación pandémica. Se calculó la proporción de contactos en edad pediátrica (menores de 15 años) por tamaños del grupo conviviente, tomando como denominador la suma total del número de personas convivientes por categoría de tamaño del grupo familiar. (2, 3, 4, 5 o 6 y más personas convivientes). Para el análisis estadístico se realizó la descripción habitual de las variables y se calcularon los estadísticos de ten-

dencia central y dispersión, porcentajes y proporciones entre las variables de exposición, diferenciando los casos primarios que generan casos secundarios de aquellos que no los generan en el ámbito familiar. Los factores relacionados con la transmisión intradomiciliaria tanto de los casos como de los contactos se analizaron mediante regresión logística, calculándose las odds ratios (OR) y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Este estudio fue presentado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Instituto Municipal de Investigaciones Médicas (IMIN) - Hospital del Mar, de Barcelona

RESULTADOS

La muestra final estuvo compuesta por 833 casos y 2.120 contactos domiciliarios. El grupo de Castellón aportó. 306 (36,7%) de los casos y 782 (36,9%) de los contactos; Navarra 235 (28,2%)de los casos y 667 (61,5%)de los contactos; el Departament de Salut de Catalunya 216 (25,9%)casos y 477 (22,5%)de los contactos y los restantes 76

(9,1%)de casos fue aportado por la Agencia de Salud Pública de Barcelona junto a 194 (9,2%)de los contactos. Las características generales más destacables de los casos y controles se pueden observar en las tablas 1 y 2.

Se contabilizaron 237 casos de IRA secundarios en 2.093 contactos susceptibles, lo que representa una TAI general del 11,3% (IC 95%: 9,9-12,7) El tiempo de generación o intervalo de serie observado en la muestra fue de 3,7 días (IC 95% 3,5 – 3,9).

Las TAI por edad y sexo se pueden observar graficadas en la figura 1. Se observa como para ambos sexos las mayores TAI se las presentan los grupos de edad menores de 14 años. Por otro lado, el grupo menos afectado es el de adultos mayores de 65 años. No hay diferencias significativas entre ambos sexos.

Si se observan las TAI según el tamaño del grupo de contactos convivientes (tabla 3), vemos que en los domicilios con 3 ocupantes

Figura 1
Tasas secundarias de ataque intradomiciliarias (TAI) de gripe (H1N1) 2009 por grupos de edad y sexo de los contactos

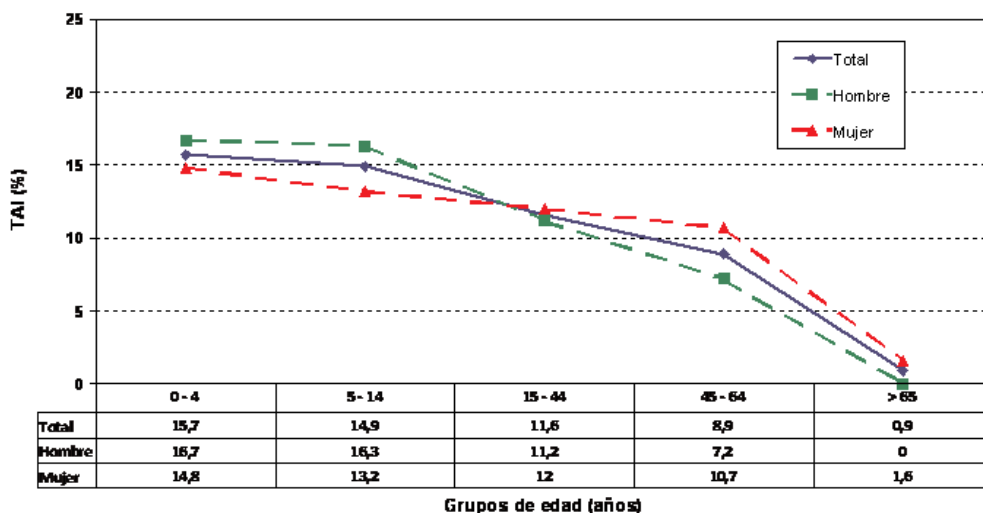


Tabla 1
Distribución de los 833 casos índice de gripe A (H1N1) incluidos en el estudio según diversas variables

| | | Casos | |
|-----------------------------------|----------|-------|------|
| | | N | % |
| Sexo | Varón | 443 | 53,2 |
| | Mujer | 390 | 46,8 |
| Edad (años) | < = 4 | 103 | 12,5 |
| | 5- 14 | 219 | 26,6 |
| | 15 – 44 | 305 | 37,1 |
| | 45 – 64 | 159 | 19,3 |
| | > = 65 | 37 | 4,5 |
| Enf. Crónica | | 395 | 47,4 |
| Fumadores | | 135 | 26,9 |
| Síntomas | Fiebre | 761 | 91,4 |
| | Tos | 628 | 75,4 |
| | Mialgias | 467 | 56,1 |
| | Cefalea | 440 | 52,8 |
| | Rinorrea | 392 | 47,1 |
| Ingresados | | 310 | 37,2 |
| Unidad cuidados intensivos | | 73 | 23,9 |
| Vacuna estacional | | 173 | 20,8 |
| Vacuna pandémica | | 18 | 2,2 |

Tabla 2
Distribución de los 2120 contactos de los casos de gripe A (H1N1) incluidos en el estudio según diversas variables

| Variables | | Contactos | |
|--------------------------------------|---------|-----------|------|
| | | N | % |
| Sexo | Varón | 1080 | 50,9 |
| | Mujer | 1040 | 49,1 |
| Edad (años) | < = 4 | 180 | 8,5 |
| | 5- 14 | 356 | 16,9 |
| | 15 – 44 | 1037 | 49,1 |
| | 45 – 64 | 419 | 19,9 |
| | > = 65 | 118 | 5,6 |
| Enf. Crónica | | 483 | 22,8 |
| Fumadores | | 449 | 28,7 |
| Horas de contacto con el caso | < 6 | 614 | 29,1 |
| | 6 – 12 | 1101 | 52,1 |
| | > 12 | 397 | 18,8 |
| Compartía habitación | | 634 | 30 |
| Vacuna estacional | | 261 | 12,3 |
| Vacuna pandémica | | 9 | 0,4 |

las tasas son mayores, sin embargo, no existen diferencias significativas entre ninguno de los grupos. La proporción de contactos en edad pediátrica aumenta según el tamaño del grupo conviviente (1,1% en los hogares con dos convivientes; 11,4% en los de 3 convivientes; 21,2% en los de 4 convivientes; 25,3% en los de cinco convivientes y 26,8% en los hogares con 6 o más convivientes), y no se encuentra relación con las TAI para estos grupos. Al analizar los factores asociados en los casos con la presentación de contactos con ARI secundarios se observa en el análisis multivariado, que el único factor asociado es el tamaño del grupo de convivientes. Siendo mayor el riesgo para los grupos más grandes (OR: 5,2 IC95% 1,78-14,13), llegando a quintuplicar el riesgo en los grupos de convivientes con 6 o más personas respecto de los domicilios con sólo dos convivientes. Los resultados del análisis se presentan en la tabla 4, donde sólo se exponen los factores consultados que en el análisis univariado han resultado significativos.

Tabla 3
Tasas de ataque secundarias intradomiciliarias (TAI) de gripe (H1N1) 2009 según número de personas convivientes

| Convivientes | Casos secundarios | Contactos susceptibles | TAI % (IC 95%) |
|--------------|-------------------|------------------------|------------------|
| 2 | 13 | 122 | 10,7 (5,7-17,5) |
| 3 | 70 | 495 | 14,1 (11,1-17,5) |
| 4 | 97 | 913 | 10,6 (8,7-12,8) |
| 5 | 39 | 359 | 10,9 (7,8-14,5) |
| 6 o más | 18 | 204 | 8,8 (5,3-13,6) |

El análisis considerando los factores asociados de los contactos se presenta en la tabla 5. Observamos que los contactos mayores de 45 años tienen entre un 50 y un 96 % menor riesgo de ser casos secundarios de IRA que los contactos de menor edad. Asimismo, más de seis horas de contacto diarias de los contactos con el caso índice está significativamente asociado a la presentación de casos secundarios en los domicilios.

DISCUSIÓN

Las tasas de ataque secundaria de nuestra muestra es menor que la estimada por la OMS, y más cercana a los valores observados por otros países de rentas altas como Japón y Reino Unido. La decisión de utilizar una definición tan sensible para identificar los casos secundarios tiene su base en que la gripe (H1N1) 2009 produce principalmente un cuadro respiratorio leve, en que no todos los casos presentan fiebre ni compromiso generalizado. Probablemente, de haber utilizado una definición más cercana a la clásica de enfermedad similar a gripe (Influenza-like illness), en la que a fiebre es el síntoma central, nuestras tasas de ataque habrían sido menores.

Los intervalos de serie dados a conocer varían ampliamente desde el inicial de 1,91 días propuesto para el brote de La Gloria en México¹⁰, hasta valores de entre 4 y 5 en un estudio en Ontario¹¹, y entre 2,5 y 3 en estudios de Estados Unidos y Reino Unido¹². El valor obtenido en nuestra muestra se acerca

a estos últimos. Es esperable que en una pandemia que se extiende rápidamente los intervalos de generación sean cortos.

Respecto a las tasas de ataque, nuestro estudio es concordante con la información que se dispone hasta ahora. Las TAI son mayores en los grupos de niños y adultos jóvenes, siendo las más bajas para los grupos de más de 65 años. A diferencia de lo observado en un estudio realizado a contactos domiciliarios en Estados Unidos¹³, en nuestra muestra las tasas de ataque no disminuían a medida que la proporción de niños en el domicilio aumentaban. En ese estudio las proporciones de niños en el hogar eran mucho mayores que en nuestro medio, llegando a más del 50% en los hogares más numerosos. Esta realidad contrasta con nuestra realidad demográfica y puede explicar las diferencias encontradas.

El factor más asociado a la generación de casos secundarios es el tamaño del grupo familiar, siendo mayor mientras más grande es el grupo de convivientes. Además, cabe destacar que nuestros datos son congruentes con los datos aportados por la OMS, en cuanto a que los grupos de adultos mayores de 65 años presentan alguna protección adquirida naturalmente respecto a la infección por este nuevo virus.

Cabe destacar como fortalezas de nuestro estudio, que se trata de una muestra grande tanto de casos como de sus contactos familiares provenientes de tres Comunidades Autónomas diferentes del Estado Español y

que las encuestas de recogida de información fueron realizadas por enfermeras con experiencia en Salud Pública. Entre las debilidades debemos mencionar la posible existencia de un sesgo de memoria por parte de los casos y sus contactos ya que las encuestas fueron realizadas después de pasada la enfermedad. Sin embargo, la mayor parte de los datos recogidos de los casos de gripe (H1N1)2009 pudieron ser contrastados con los de los sistemas de vigilancia epidemiológica de cada lugar.

Los resultados de este estudio nos dan información valiosa acerca de las características de la transmisión de la gripe (H1N1)2009 en nuestro medio. Esta información nos permitirá diseñar mejores estrategias de prevención y control en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yang, Y. et al. The transmissibility and control of pandemic influenza A (H1N1) virus. *Science*. 2009; 326:729-733
2. Steven R. Large-scale Spatial-Transmission models of infectious disease. *Science*. 2007; 316: 1298-1301
3. Cauchemez S. et al. A bayesian MCMC approach to study transmission of influenza: application to household longitudinal data. *Statist Med*. 2004; 23: 3469-3487
4. House T. et al. Household structure and infectious disease transmission. *Epidemiol Infect*. 2009; 137: 654-661
5. WHO. New influenza A (H1N1)virus: global epidemiological situation, june 2009. *WER*. 2009; 84: 24.
6. Odaira F et al.. Assessment of secondary attack rate and effectiveness of antiviral prophylaxis among household contacts in an influenza A (H1N1)v outbreak in Kobe, Mey-june 2009. *Euro Surveill* 2009; 14:
7. Kinross P. Transmission of influenza A (H1N1) following a point exposure to a confirmed case. Abstract book ESCAIDE. 2009, nº 2009247; 14.
8. Yang Y et al. The transmissibility and control of pandemic influenza A (H1N1) virus. *Science*. 2009; 326:729-733
9. Chilean Task force for Study of Pandemic Influenza A (H1N1). Outbreak of 2009 pandemic influenza A (H1N1), Los Lagos, Chile, April-June 2009. *Euro Surveill*. 2010; 15: 16-24.
10. Tuite A. et al. Estimated epidemiologic parameters and morbidity associated with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ*. 2010; 182: 131-136
11. WHO. Mathematical modelling of the pandemic H1N1 2009. *WER*. 2009; 84: 341- 34
12. Fraser C, et al. Pandemic potential of a strain of Influenza A (H1N1): early findings. *Science*. 2009; 324: 1557-1561
13. Cauchemez S. Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in the United States. *N Eng J Med*. 2009; 361: 2619 – 2627

ORIGINAL BREVE**INFECCIÓN ASINTOMÁTICA POR EL VIRUS INFLUENZA H1N1(2009)
EN PERSONAL SANITARIO. ESTUDIO MARBEGRIP.
RESULTADOS PRELIMINARES (*)**

Julián Olalla Sierra (1,2), Fernando de Ory Manchón (2,3), Inmaculada Casas Flecha (4), Natalia Montiel Quezel-Guerraz (5), Daniel Salas Bravo (6), y Grupo de Trabajo para el Estudio MARBEGRIP*.

(1) Unidad de Medicina Interna, Hospital Costa del Sol, Marbella

(2) Ciber en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

(3) Servicio de Microbiología Diagnóstica, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda

(4) Laboratorio de Gripe y Virus Respiratorios. Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda

(5) Laboratorio de Microbiología, Hospital Costa del Sol, Marbella.

(6) Distrito Sanitario de la Costa del Sol, Málaga

(*) Proyecto financiado por el Instituto de Salud Carlos III a través del CIBER de Epidemiología y Salud Pública. Código del proyecto GR09/0038.

RESUMEN

Fundamento: La proporción de individuos asintomáticos que se infectan por gripe AH1N1v varía según las series. Los sanitarios están expuestos al virus de la gripe AH1N1v por su condición laboral, por lo que cabe esperar una prevalencia elevada de individuos con serología positiva sin presentar cuadro clínico asociado. El objetivo del estudio fue determinar la prevalencia de sanitarios asintomáticos con serología positiva para el virus de la gripe AH1N1v.

Métodos: Se propuso un estudio prospectivo de cohortes en personal hospitalario en función de un hipotético gradiente decreciente de exposición al virus: personal de urgencias, área médica, área quirúrgica y celadores no de urgencias. Se extrajo sangre de los participantes en septiembre-octubre de 2009, noviembre-diciembre de 2009 y en abril-mayo de 2010, junto con la extracción se rellenaba un cuestionario de salud. Se ofreció la participación voluntaria a los miembros de los diferentes servicios. En sangre se procedió a determinar anticuerpos específicos frente al virus de la gripe AH1N1v por medio de inhibición de la hemaglutinación. Participaron 18 hospitales con un total de 1.371 participantes.

Resultados: Se dispone de cuestionario de salud y de resultados serológicos de cuatro hospitales. Se observó una proporción variable de sanitarios asintomáticos con serología positiva sin haber sido vacunados (entre el 5,6% y el 83%). Sólo se vacunaron un 19,4% de los sanitarios, con un porcentaje de serologías positivas también variable (entre un 18,8% y 64,7%). El porcentaje de serologías positivas fue significativamente menor entre los celadores y el resto de categorías profesionales. La vacunación fue mayor entre los médicos que en el resto de estamentos profesionales.

Conclusiones: Existe un porcentaje variable de individuos con serología positiva sin haber sufrido síntomas, con claras diferencias geográficas. Se observan también diferencias en la efectividad vacunal en términos serológicos.

Palabras clave: Gripe. Prevalencia. Personal sanitarios. inhibición de la hemaglutinación.

Correspondencia:

Julián Olalla Sierra

Unidad de Medicina Interna

Hospital Costa del Sol

Carretera Nacional 340, km 187. 29603 Marbella.

Correo electrónico: julio.olalla@gmail.com

ABSTRACT**Asymptomatic Infection by Influenza AH1N1 Virus in Healthcare Workers. MARBEGRIP Study, Preliminary Results**

Background: The proportion of asymptomatic individuals infected by influenza AH1N1v varies depending on the studies. Health personnel were exposed to the AH1N1v virus due to their professional activity, thus an high seroprevalence to the virus could be expected in the absence of symptomatology. The objective of this study was to determine the prevalence of asymptomatic individuals serologically positive for influenza AH1N1v virus.

Methods: A cohort based prospective study on hospital staff was proposed according to an hypothetical decreasing gradient of exposure to the virus, from emergency personnel to medical and surgical areas, and auxiliary staff other than emergency personnel. Serum sample from each participant was taken in September-October, 2009, November-December, 2009, and in April-May, 2010; and a health questionnaire was simultaneously filled out. Specific antibodies against influenza AH1N1v were detected by hemagglutination inhibition test. Eighteen hospitals (1,371 individuals) participated in the study.

Results: Health questionnaire and serological results from four hospitals are available. A variable proportion of non vaccinated individuals showed positive serology (5.6-83%). Only 19.4% of subjects received vaccine, with a variable rate of positive serology (18.8-64.7%). Positive serology was significantly lower in non medical participants. In addition, vaccine coverage was higher in medical personnel than in the rest of professional categories

Conclusions: There was a variable percentage of influenza AH1N1v seropositive individuals who had not suffered clinical symptomatology. This serological study detects differences on vaccine efficacy.

Key words: Human influenza. Prevalence. Health personnel. hemagglutination inhibition.

INTRODUCCIÓN

En junio de 2009 la Organización Mundial de la Salud declaró una pandemia global de gripe por la circulación de un virus de origen porcino AH1N1v¹. Muchos países pusieron en marcha los planes de contención y mitigación de los efectos de una pandemia de gripe que se habían estado elaborando desde la infección por el virus aviar H5N1 de manera esporádica en el ser humano. Estos planes tienen como objetivo apoyar las políticas nacionales de efectividad del uso de los recursos, incluyendo la vacunación como una de estas intervenciones.

En algunas cohortes la prevalencia de síndrome gripal en pacientes con diagnóstico confirmado de gripe AH1N1v alcanzó el 95%, pero en otras, hasta un tercio de los pacientes no sufrieron fiebre². Los fallecimientos por esta gripe se dieron sobre todo en niños menores de un año³, individuos en la edad media de la vida y en grupos de pacientes con factores de riesgo, como embarazo, obesidad, diabetes, inmunosupresión, y enfermedad crónica cardíaca o respiratoria⁴⁻⁶.

Es de esperar que el número de infecciones por gripe durante la evolución de la pandemia haya sido mucho mayor que el de casos confirmados desde el punto de vista microbiológico⁷. En ausencia de estudios de seroprevalencia, el perfil inmunológico de la población se estima mediante tasas de enfermedad definida clínicamente y ajustadas por los grupos de edad y los niveles de exposición como resultado de los diferentes contactos entre esos grupos de edad⁸.

En enero de 2010 se publicaron los primeros resultados obtenidos en el Reino Unido sobre la situación seroepidemiológica midiendo los anticuerpos neutralizantes e inhibidores de la hemaglutinación frente a la gripe AH1N1v detectados en la población general⁹. Comparando la seroprevalencia frente al virus en los momentos anteriores a

la pandemia (finales de 2008), con la obtenida en muestras tomadas en agosto y septiembre de 2009, se observó que en las áreas más pobladas del Reino Unido (Londres, Manchester y Liverpool, y sus áreas metropolitanas) se produjo mayor número de infecciones que en la áreas con menor densidad de población.

De esta manera se confirma la importancia de los estudios seroepidemiológicos para el conocimiento de la epidemiología del virus H1N1(2009), en particular de su capacidad de infectar a una población no expuesta al virus anteriormente. Así, se debe conocer la inmunidad en la población para valorar su progreso, y predecir los cambios que puedan producirse.

Aunque se han aplicado ensayos en fase sólida (inmunoensayo enzimático, inmunofluorescencia) para la determinación de anticuerpos frente a los diferentes virus gripales, algunos de ellos disponibles comercialmente, no existe evidencia suficiente de que puedan sustituir a los ensayos de inhibición de la hemaglutinación (IHA) o de microneutralización (MNt). A pesar de que la técnica de IHA se considera el gold standard para la serología de gripe, recientemente se ha puesto en evidencia que con la técnica de MNt se obtienen títulos más altos, y se confirman más frecuentemente seroconversiones al virus H1N1(2009)¹⁰.

En general, empleando antígenos específicos de cada virus se obtienen respuestas específicas de anticuerpos. No obstante, los distintos subtipos de los virus gripales de tipo A muestran un alto grado de reacción cruzada. Este hecho se ha puesto en evidencia, en lo que se refiere al virus AH1N1v, analizando individuos vacunados con los virus estacionales (A/Solomon Is/3/2006, empleada como componente vacunal para la temporada 2007-08, y la A/Brisbane/59/2007, empleada en la temporada 2008-09), frente al virus H1N1(2009)¹¹. Por esto, para la caracterización inequívoca de la

respuesta inmune específica frente a H1N1(2009) se deben ensayar las muestras simultáneamente frente a los virus H1N1 estacionales componentes de la vacuna anterior a la pandemia que más recientemente han circulado.

Durante los primeros momentos de la circulación del H1N1(2009) los trabajadores sanitarios han podido sufrir una exposición repetida al virus, con diversos grados de gravedad de la enfermedad. La mayor exposición afectaría a los servicios de Urgencias (receptores principales de los pacientes que posteriormente ingresaron, así como de los pacientes con gripe leve o moderada, derivados a Atención Primaria o a domicilio). Un segundo escalón de exposición implicaría a los servicios de Medicina Interna, Neumología y Pediatría, que son los principales receptores de pacientes con gripe A con criterios de ingreso, y como tercer escalón de exposición quedaría el servicio de Cirugía General, en el que en principio no se atiende a pacientes cuya causa de ingreso sea padecer gripe A.

Si como cabe esperar existe un gradiente de exposición laboral (mayor en el primer grupo, menor en el tercero), las infecciones por H1N1(2009) deberían ser más incidentes en el personal de Urgencias.

Por tanto, el seguimiento de una cohorte de alto riesgo por su exposición representa un escenario privilegiado para determinar cuál es la prevalencia al inicio de la pandemia de casos de infección por gripe H1N1(2009) asintomáticos o paucisintomáticos, así como para determinar cuál es la incidencia de estos en los sucesivos cortes que se realicen.

SUJETOS Y MÉTODOS

Tipo de estudio. Se propuso la realización de un estudio prospectivo de cohortes de base hospitalaria a nivel nacional entre agosto de 2009 y abril de 2010. El estudio

obtuvo la aprobación del Comité Ético del Hospital Costa del Sol de Marbella y del Comité Ético Autonómico de Andalucía.

Sujetos. El estudio incluye personal de plantilla de los servicios de Urgencias, Medicina Interna, Neumología, Cirugía General y Anestesia de los hospitales participantes, incluyendo celadores y personal administrativo. En uno de los hospitales se incluyó al servicio de Pediatría por ser hospital de referencia infantil a nivel provincial, y para poder comparar si la exposición del personal del servicio de Pediatría difiere de la de los servicios de las áreas médicas.

Se consideraron cuatro tipos de población sanitaria según el riesgo teórico de exposición al virus: población de alto riesgo (personal adscrito al servicio de Urgencias), de riesgo intermedio (adscritos a Medicina Interna, Neumología y Pediatría), y de bajo riesgo (adscritos a Cirugía General y Anestesia). Como grupo aparte se consideró a los celadores no adscritos a Urgencias por su movilidad intrahospitalaria.

Se inició el estudio entre la última semana de agosto y la segunda de septiembre de 2009 (T0), continuando entre la segunda semana de noviembre de 2009 y la última de enero de 2010 (T1) y finalizando entre la primera semana de mayo y la segunda de junio de 2010 (T2). Cada participante mostró su conformidad en participar en el estudio, mediante un consentimiento informado.

En cada uno de estos tres momentos (T0, T1, T2) se extrajo muestra de sangre para obtención de suero y se rellenó por parte de cada participante un cuestionario de salud, en el que se interrogaba al trabajador por la presencia de síntomas gripales, de condiciones predisponentes para sufrir complicaciones de gripe A y sobre el haber sufrido gripe H1N1(2009) de forma previa a la extracción de cada muestra. También se recogieron datos de vacunación frente a la gripe estacional y al nuevo virus de la gripe

H1N1(2009). No condicionó la participación en el estudio el haber recibido vacuna o no.

Variabes. La variable de resultado principal es la presencia de anticuerpos específicos para virus H1N1(2009). En el cuestionario de salud se interrogaba de forma específica por el diagnóstico clínico y/o virológico de gripe A.

Tamaño de muestra. Se estimaron diferentes escenarios posibles, según diversas situaciones hipotéticas:

1.-Incidencia de ingresos por gripe A muy baja, del tipo del 1% (0,01) en los menos expuestos y del 5% (0,05) en los más expuestos [RR=5].

2.-Prevalencia de infección asintomática del 70% y 80%, respectivamente.

Para un nivel de significación del 95%, una potencia del 80%, una prevalencia de infección en el grupo más expuesto del 80% frente a un 70% en el grupo menos expuesto (usando el caso más desfavorable), se necesitan al menos n=294 profesionales por grupo (Urgencias, Servicios Médicos, Servicios quirúrgicos y Celadores no de Urgencias), por lo que el tamaño mínimo global a reclutar en el estudio es de 1.176. Asumiendo entre un 10% y un 20% de negativas a participar, o deterioro de muestras, u otras situaciones, el tamaño mínimo asciende a 1.412.

Participaron en el estudio 18 hospitales de cinco comunidades autónomas: Hospital Costa del Sol de Marbella, Hospital de Antequera, Hospital Santa Ana de Motril, Hospital Materno-Infantil de Málaga, Hospital de Torrecárdenas, Complejo Hospitalario de Jaén, Hospital Virgen de Valme, Hospital Virgen de las Nieves y Hospital Puerta del Mar (Andalucía); Hospital del Tajo, Hospital Ramón y Cajal, y Hospital Infanta Leonor (Comunidad de Madrid), Hospital de Galdácano, Hospital de Basurto, y Hospital

de Donosti (País Vasco), Hospital del Mar y Hospital Clinic de Barcelona (Cataluña), y Hospital Santa Bárbara de Puertollano (Castilla-La Mancha).

En T0 sólo partiparon los hospitales Costa del Sol y de Antequera. El total de sanitarios que participaron en el primer corte fue de 256, en el segundo de 1371 y en el tercero de 844. En noviembre de 2010 disponemos de los datos informatizados (resultados de los estudios serológicos y cuestionarios de salud) de cuatro de los hospitales participantes (Hospital Virgen de las Nieves, Hospital Clinic de Barcelona, Hospital del Mar y Hospital del Tajo). El resto de hospitales están pendientes de completar el análisis de las muestras y/o la informatización de los cuestionarios de salud.

Estudio de anticuerpos frente a AH1N1v. Se realizó por técnica de IHA, mediante una modificación del ensayo previamente descrito¹². Brevemente, sueros tratados con RDE (receptor destroying enzyme) (Seiken, Japón) (37°C, toda la noche), adsorbidos con hemáties de cobaya al 50% (temperatura ambiente, 30 min), centrifugados, e inactivados por calor (56°C, 30 min), son diluidos (volumen base 50 μ L) en diluciones dobles (desde 1:10 hasta 1:640). Se añade una preparación de antígeno de gripe A/H1N1v, obtenido mediante cultivo en la línea celular MDCK y pretitulado diariamente (4-8 unidades hemaglutinantes) en cada pocillo, permitiendo reaccionar a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación se añade una suspensión de eritrocitos de cobaya al 0,75%, incubando como antes, procediéndose a la lectura del ensayo. En cada ensayo se incluyen sueros de control, titulaciones de los antígenos empleados, y de aglutinación inespecífica de los sueros.

El título de anticuerpos de cada suero es la dilución más alta que muestra inhibición del poder hemaglutinante del antígeno viral. Se han considerado como positivos los sueros con títulos iguales o superiores a 1:40.

Análisis estadístico. Se ha realizado estadística descriptiva, centrándose en la prevalencia de infección asintomática por gripe A.

RESULTADOS

Los cuatro hospitales de los que se presentan resultados participaron sólo en T1 y T2, sumando 263 y 223 sanitarios respectivamente. En la tabla 1 se exponen los resultados de participación en cada centro por categoría profesional y área hospitalaria.

El Hospital del Tajo reclutó un total de 71 sanitarios en T1, de los que persistieron 65 en T2. Ninguno de estos sanitarios fue diagnosticado de gripe A, ni vacunado con la vacuna estacional, y tan solo uno se vacunó frente a la gripe pandémica. Las serologías positivas en T1 fueron 58 (81,7%), sumándose dos más en T2 (84,5%). El 100% del personal de Urgencias y Medicina Interna que colaboró en el estudio presentó serología positiva, frente al 66% de los del área quirúrgica. Por tanto, hubo 59 sanitarios que, sin presentar diagnóstico de gripe o haberse vacunado, positivizaron la serología frente a gripe H1N1(2009), lo que constituyó el 83% del total. El sanitario vacunado positivizó la serología.

En el Hospital Clinic de Barcelona se reclutó a un total de 58 sanitarios en T1, persistiendo 33 en T2. Tres fueron diagnosticados de gripe AH1N1v y 17 se vacunaron frente a la gripe pandémica. De estos últimos, 11 presentaron serología positiva (64,7%). De los que presentaron gripe A, ninguno positivizó la serología, si bien sólo contamos con la primera muestra para serología. Cuatro sanitarios presentaron serología positiva sin haberse vacunado y sin haberse diagnosticado gripe A (6,8% del total). Dos de estos casos pertenecían al área de urgencias (enfermería y celador), uno al área médica (enfermería) y uno a la quirúrgica (auxiliar).

El Hospital del Mar de Barcelona reclutó 63 sanitarios en T1, de los que persistieron 55 en T2. Cuatro sanitarios fueron diagnosticados de gripe A y 17 se vacunaron frente a gripe A. De estos últimos, 11 (64,7%) presentaron serología positiva. De entre los sintomáticos, tres presentaron serología negativa y una positiva. Diez sanitarios presentaron serología positiva sin haberse vacunado o haber sido diagnosticados de gripe A (15,8% del total). De éstos, cinco casos provenían del área de urgencias (cuatro de enfermería y uno entre los auxiliares), tres del área quirúrgica (dos médicos y una enfermera) y dos de celadores no adscritos al área de urgencias.

El Hospital Virgen de las Nieves de Granada reclutó un total de 71 sanitarios en T1, persistiendo 70 en T2. Se diagnosticaron dos casos de gripe A y se vacunaron 16 sanitarios. En estos últimos, 3 (18,8%) presentaron serología positiva. De los que refirieron gripe A, ninguno positivizó la serología. Cuatro sanitarios presentaron serología positiva frente a gripe AH1N1v sin haberse vacunado o haber presentado diagnóstico de gripe (5,6% del total). Tres de estos casos provenían del área de urgencia (médicos) y uno del área quirúrgica (enfermería).

Los datos de participación de los cuatro hospitales, junto con los de diagnóstico de gripe AH1N1v, vacunación frente a gripe AH1N1v y serologías positivas se exponen de manera sumaria en la tabla 2.

Por categorías profesionales presentaron serología positiva el 44,9% de los médicos, el 52,9% de las enfermeras, el 46,51% de las auxiliares y el 20% del conjunto de celadores y administrativos. La diferencia entre este último grupo y el resto fue estadísticamente significativa ($p=0,0001$). De los casos de gripe AH1N1v cinco se dieron entre médicos, cuatro en enfermeras y uno en auxiliares de enfermería. Se vacunaron frente a gripe AH1N1v el 25,6% de los médicos, el 15,9% de las enfermeras, el 13,9% de las

Tabla 1
Sanitarios participantes en el estudio, estratificados por hospital, área hospitalaria y categoría profesional

| | del Tajo | Clinic de Barcelona | del Mar | Virgen de las Nieves | Total |
|--------------------------|----------|---------------------|---------|----------------------|-------|
| URGENCIAS | 19 | 22 | 14 | 18 | 73 |
| Médicos | 5 | 5 | 1 | 6 | 17 |
| Enfermeras | 8 | 5 | 6 | 2 | 21 |
| Auxiliares | 5 | 5 | 2 | 1 | 13 |
| Celadores | 1 | 4 | 2 | 7 | 14 |
| Administrativos | 0 | 3 | 3 | 2 | 8 |
| M. INTERNA/NEUMOLOGÍA | 17 | 15 | 13 | 17 | 62 |
| Médicos | 8 | 5 | 8 | 5 | 26 |
| Enfermeras | 7 | 5 | 5 | 8 | 25 |
| Auxiliares | 2 | 5 | 0 | 4 | 11 |
| CIRUGÍA/ANESTESIA | 33 | 15 | 29 | 18 | 95 |
| Médicos | 11 | 5 | 15 | 4 | 35 |
| Enfermeras | 15 | 5 | 12 | 9 | 41 |
| Auxiliares | 7 | 5 | 2 | 5 | 19 |
| Celadores (no urgencias) | 2 | 6 | 7 | 18 | 33 |
| TOTAL | 71 | 58 | 63 | 71 | 263 |

Tabla 2
Resumen de los resultados de los hospitales analizados

| | Tajo Aranjuez | Clinic Barcelona | del Mar Barcelona | Virgen de las Nieves Granada |
|------------------|------------------|---------------------|----------------------|---------------------------------|
| Participantes T1 | 71 | 58 | 63 | 71 |
| Participantes T2 | 65 | 33 | 55 | 70 |
| Diagnosticados | 0 | 4 | 4 | 2 |
| Vacunados | 1 | 17 | 17 | 16 |
| Serología + T1 | 58 | 14 | 24 | 6 |
| Serología + T2 | 2 | 4 | 1 | 3 |

auxiliares de enfermería y el 9% de los celadores y administrativos de urgencias.

Por áreas del hospital presentaron serología positiva el 50,7% de los participantes del área de urgencias, el 48,4% de los del área médica, el 41,1% de los del área quirúrgica y el 18,8% de los celadores no adscritos al servicio de urgencias. La diferencia de este último grupo con el resto fue también estadísticamente significativa ($p=0,002$). De los casos de gripe A, cuatro se dieron en personal de urgencias, cuatro en personal del área médica y dos en el área quirúrgica. Se vacunó el 12,3% del personal de urgencias, el 29% del personal del área médica, el 14,7% del personal del área quirúrgica y el 27% de los celadores no adscritos al servicio de urgencias.

DISCUSIÓN

En este análisis parcial de datos llama la atención la variabilidad de la prevalencia de casos asintomáticos entre los cuatro hospitales de los que se exponen resultados. Dicha prevalencia es similar en dos hospitales de Barcelona (5,6-6,8% en el Hospital Virgen de las Nieves y Hospital Clinic de Barcelona), más alta en el Hospital del Mar de Barcelona (15,8%) y desde luego mucho más elevada (83%) en el único hospital madrileño del que disponemos de todos los datos (hospital del Tajo). Cabe destacar que en este centro ninguno de los participantes en el estudio refirió haber sufrido gripe A. En el análisis global de los datos se dispondrá de

otros dos hospitales madrileños más, lo que nos permitirá dirimir si se trata de un fenómeno local o si existe un gradiente geográfico en el porcentaje de sanitarios asintomáticos con serología positiva.

Un segundo aspecto relevante es el bajo porcentaje de vacunación entre los sanitarios, en los cuatro hospitales analizados se vacunó tan solo el 19,4% de los sanitarios participantes, siendo el porcentaje prácticamente nulo en el hospital del Tajo y bastante homogéneo en los otros tres hospitales analizados (29% en el hospital Clinic de Barcelona, 27% en el hospital del Mar y 22,5% en el hospital Virgen de las Nieves). La vacunación en personal sanitario tiene una doble función: por una parte proteger a este personal estratégico ante situaciones de pandemia, y por otra parte minimizar el papel que tienen los sanitarios en la transmisión de las enfermedades infecciosas. Es bien conocido que el personal sanitario tiene un papel muy importante en la transmisión de alguna enfermedad inmunoprevenible, como es el caso del sarampión en España¹³. Estudios recientes confirman que ha recibido la vacuna pandémica la población con mayor nivel cultural y de salud, como sucede en los receptores de vacunas antigripales¹⁴. También en nuestro estudio se muestra un cierto gradiente en el porcentaje de vacunaciones según la categoría profesional, siendo este porcentaje mayor entre los médicos y menor entre los celadores. Un estudio recientemente publicado, realizado en Turquía en personal sanitario, revela que el 12,7% del perso-

nal sanitario recibió la vacuna¹⁵, porcentaje menor al presentado en el presente estudio. Las causas de rechazo más frecuentemente aludidas fueron los supuestos efectos adversos, la posible baja eficacia de la vacuna y las noticias adversas publicadas en prensa y televisión¹⁵.

En lo que se refiere a la efectividad vacunal expresada en términos de seroconversión fue similar en los dos centros barceloneses (en torno a dos tercios de los vacunados), y similar a lo publicado al estudiar población adulta¹⁶, aunque fue menor en el Hospital Virgen de las Nieves.

No contamos con un número suficiente de casos como para poder estudiar la existencia de un gradiente de exposición que se traduzca en un mayor porcentaje de sanitarios asintomáticos con serología positiva.

Algunos de los casos que refieren antecedentes de enfermedad no han mostrado presencia de anticuerpos específicos frente a gripe H1N1(2009) por IHA. La aplicación de ensayos que pudieran presentar una mayor sensibilidad, como es el caso de la MNt10 permitiría confirmar la seroconversión.

En resumen, evidenciamos en este primer análisis un porcentaje de sanitarios asintomáticos con serología positiva para gripe A, variable en función de los diferentes hospitales, y que podría apuntar a una cierta distribución geográfica.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization 2. Global alert and response: Pandemic (H1N1). Geneva: World Health Organization; 2009. Disponible en: <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en>.
2. United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for clinicians on identifying and caring for patients with swine-origin influenza A (H1N1) virus infection. Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention; 2010. Disponible en: <http://www.cdc.gov/swineflu/identifyingpatients.htm>

3. Sachedina N, Donaldson LJ. Paediatric mortality related to pandemic influenza A H1N1 infection in England: an observational population-based study. *Lancet*. 2010 Oct 26. [Epub ahead of print]
4. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, Shu B, Balish A, Xu X, et al. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2616-2625.
5. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009; 374(9688): 451-458.
6. Viasus D, Paño-Pardo JR, Pachón J, Campins A, López-Medrano F, Villoslada A, et al. Factors associated with severe disease in hospitalised adults with pandemic (H1N1) 2009 in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Sep 3. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03362.x. [Epub ahead of print]
7. Update: novel influenza A (H1N1) virus infections - worldwide, May 6, 2009. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58: 453-458.
8. Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, et al. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med*. 2008; 5(3): e74.
9. Miller E, Hoschler K, Hardelid P, Stanford E, Andrews N, Zambon M. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study. *Lancet*. 2010; 375(9720): 1100-1108.
10. Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, Wichems CH, Gittleson C, Bennet J, et al. Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2405-2413.
11. Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58: 521-524.
12. Kendal AP, Pereira MS, Skehel JJ. Concepts and procedures for laboratory based influenza surveillance. Atlanta: Centers for Disease Control, 1982
13. Peña-Rey I, Martínez de Aragón V, Mosquera M, de Ory F, Echevarría JE, Measles Elimination Plan Working Group in Spain. Measles risk groups in Spain: implications for the European measles-elimination target. *Vaccine*. 2009; 27: 3927-3934.
14. Raude J, Caille-Brillet AL, Setbon M. The 2009 pandemic H1N1 influenza vaccination in France: who

accepted to receive the vaccine and why? *PLoS Curr.* 2010; 2: RRN1188.

15. Savas E, Tanriverdi D. Knowledge, attitudes and anxiety towards influenza A/H1N1 vaccination of healthcare workers in Turkey. *BMC Infect Dis.* 2010; 10: 281.

16. Vajo Z, Tamas F, Sinka L, Jankovics I. Safety and immunogenicity of a 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccine when administered alone or simultaneously with the seasonal influenza vaccine for the 2009-10 influenza season: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 375(9708): 49-55.

Anexo 1

Grupo de Trabajo para el Estudio MARBEGRIP

Javier García-Alegría, Alfonso del Arco, Javier de la Torre, José Luis Prada, Miguel Marcos, Fernando Fernández, Marta Aranda, Manuel Vergara, Juan Carlos Toribio, José Antonio Rodríguez y Paola Pérez (Hospital Costa del Sol), Antonio Jesús Núñez, José Javier Santos y Francisco Pozo (Hospital de Antequera), José María Quintana, Susana García y Carlota Las Hayas (Hospital de Galdácano), Antonio Escobar, Juan Carlos Fernández y María García (Hospital de Basurto), José Ramón Sáenz, Emilio Pérez-Trallero y Diego Vicente (Hospital de Donosti), Ignacio Sánchez Arcilla, Marina Fernández y Magdalena Muedra (Hospital Ramón y Cajal), Consol Serra, Rocío Villar y Josefina Pi-Sunyer (Hospital del Mar), Pilar Varela, Victoria Oliver y Ana Vileilla (Hospital Clinic de Barcelona), Carlos Pareda y María Angeles Herrería (Hospital de Santa Bárbara), Carmen Valero, Lucía Fernández y María Angustias Romera (Hospital de Santa Ana), Pedro González y José María Jover (Complejo Hospitalario de Jaén), Manuel Zarzuela, José Gutiérrez y María Carmen Lozano (Hospital Puerta del Mar), Fernando Yélamos, Manuel Rodríguez y José Ramón Maldonado (Hospital de Torrecárdenas), María Carmen Ubago, Amelia Fernández y Dolores Torres (Hospital Virgen de las Nieves), Salvador Oña, Juan Arcos y Dolores Lerma (Hospital Materno

Infantil de Málaga), David Sadia y José Bascañana (Hospital Infanta Leonor), Berta Moyano y Elías Rodríguez (Hospital del Tajo), Francisco Martos (Facultad de Medicina, Universidad de Málaga), Antonio Daponte (Escuela Andaluza de Salud Pública), María José Pérez, Encarnación Román, Carmen Escassi y Eduardo Briones (Hospital de Valme, Sevilla), José María Mayoral (Dirección General de Salud Pública, Consejería de Salud de la Junta de Andalucía), y Mónica González Esguevillas, Isabel Pérez Grajera y Jesús María de la Fuente (Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III).

ORIGINAL BREVE

ACTITUDES Y COMPORTAMIENTOS PREVENTIVOS DURANTE LA PANDE-
MIA DEGRIFE (H1N1) 2009 EN ESPAÑA (*)

Fernando Agüero Santagelo (1), Manel Nebot Adell (2,3,4,5), Anna Pérez Giménez A (2,3,4), Maria José López Medina (2,3,4), Xavier García Contiente X(2,4).

(1) Institut Municipal d'Assistència Sanitària – Universidad Pompeu Fabra – Agencia de Salut Publica de Barcelona

(2) Agencia de Salut Pública de Barcelona

(3) CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

(4) Institut d'Investigació Biomèdica (IIB Sant Pau)

(5) UPF (Departament de Ciències Experimentals i de la Salut, Universitat Pompeu Fabra).

RESUMEN

Fundamentos: En la primavera de 2009 la aparición del nuevo virus de la gripe (H1N1) 2009 causó una enorme alarma social. El objetivo de este estudio es describir los conocimientos y las percepciones de riesgo sobre la enfermedad y su vacuna así como las medidas preventivas adoptadas por la población general en España.

Métodos: Encuesta telefónica en dos oleadas a una muestra de teléfonos fijos con cuotas por edad, sexo, Comunidades Autónomas y tamaño de municipio. El cuestionario incluía preguntas sobre percepciones, medidas preventivas y vacunación contra la gripe (H1N1) 2009. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las principales variables del estudio y se aplicó la prueba chi-cuadrado para estudiar la relación estadística para datos categóricos.

Resultados: Respondieron el cuestionario 1.627 personas. 823 (51,6%) eran mujeres; 502 (30,9%) tenían entre 18 y 35 años y 580 (35,6%) entre 35 y 55. 729 (49,1%) eran trabajadores manuales y 857 (52,7%) vivían en municipios de más de 50.000 habitantes. Únicamente un 15,7% de los que respondieron se sentía a riesgo de contraer la enfermedad, percepción que disminuyó al 3,9% en la segunda oleada, tra el pico epidémico. En conjunto, más del 80% (n=1.353) pensaba que se había generado alarma social, y el 77% adoptó al menos una medida preventiva. Las medidas preventivas más frecuentemente adoptadas fueron cubrirse la boca y la nariz con un pañuelo al toser o estornudar (n=951; 58,5%) y la higiene de manos (n= 624; 38,4%).

Conclusión: Las principales medidas adoptadas fueron las recomendadas por las autoridades sanitarias.

Palabras clave: Gripe. Estudios transversales. Factores de riesgo, percepción. prevención y control.

ABSTRACT

**Attitudes and Preventive Behaviours
Adopted During the (H1N1) 2009
Influenza Virus Epidemic in Spain**

Background: In the spring of 2009 the emergence of new influenza virus (H1N1) 2009 caused widespread alarm. The objective of this study is to describe the knowledge and risk perceptions towards the disease and its vaccine and the preventive measures adopted by the population.

Methods: A telephone survey was conducted in two rounds with quotas for age, sex, Autonomous Regions and size of municipality. Respondents were asked regarding perceptions, preventive measures, vaccination related to 2009 influenza (H1N1) 2009 and sociodemographic data. Proportional quota sampling based on age, sex, province and size of municipality was used. We performed a descriptive analysis of the main study variables and applied the chi-square test to study the statistical analysis for categorical data

Results: Overall we obtained 1,627 valid responses. 823 (51,6%) were women, 502 (30,9%) were between 18 and 34 years old and 580 (35,6%) were between 35 and 55 years old. 729 (49,1%) were unskilled, manual workers, and 857 (52,7%) were living in cities larger than 50,000 inhabitants. Only 15,7% declared to feel at risk to get influenza, and this proportion was much lower (3,9%) in the second wave, after the epidemic peak. Overall, more than 80% (n=1353) felt that unnecessary social alarm had been generated (n=1353). 1.253 (77%) of the participants adopted at least one preventive measure. Respiratory hygiene (n=951 58,5%) and hand washing (n= 624 38,4%). were the most common preventive measures adopted.

Conclusions: The main adopted measures were those recommended by the government.

Key words. Influenza, Human. Cross-sectional studies. Risk perception. Prevention and control.

Correspondencia:

Manel Nebot, Agencia de Salut Pública de Barcelona

Pl. Lesseps 1 Barcelona 08023

MNEBOT@aspb.cat

Los autores no declaran ningún conflicto de interés

(*) Financiación: Instituto de Salud Carlos III

INTRODUCCIÓN

El nuevo virus de la gripe (H1N1) 2009 emergió en México en abril de 2009¹. Esta nueva cepa de virus se propagó por todo el mundo pocas semanas después de su aparición. El 11 de junio de 2009, la Organización Mundial de la Salud elevó el nivel de alerta pandémica a la fase 6, lo que significaba que una pandemia mundial había comenzado². Factores inherentes a la aparición de un nuevo tipo de virus como la falta de información sobre sus características clínicas, las predicciones tempranas que auguraban un escenario ominoso³ y/o la falta de disponibilidad de una vacuna eficaz, contribuyeron para que se creara una gran alarma social.

Cualquier tipo de amenaza global como ésta podría tener un impacto en los comportamientos relacionados con la salud en términos de protección personal. En este contexto, es obligatorio para las autoridades sanitarias dar a la población general información básica, mediante un lenguaje simple, sobre las formas de transmisión del virus, las medidas preventivas a adoptar y si existe una vacuna eficaz y segura o un fármaco efectivo disponible contra la enfermedad. Todo ello con el fin de contener la diseminación viral y disminuir el nivel de ansiedad de la población. Por otra parte, la vigilancia de las respuestas de la comunidad en las diferentes fases de una epidemia emergente podría ser particularmente útil para el gobierno y la población general para conocer su nivel de preparación frente al nuevo fenómeno. Existen evidencias de cambios importantes en la percepción y en el comportamiento de la población ocurridos tanto en epidemias de enfermedades infecciosas previas⁴ como en el caso de la propia epidemia de gripe (H1N1) 2009⁵. Algunos estudios han evaluado las percepciones y los comportamientos relacionados con la pandemia de gripe (H1N1) 2009 y su vacuna⁵⁻¹⁰. De acuerdo a estos estudios, la adopción de medidas preventivas fue una práctica bastante frecuente. La proporción de personas que aumentaron la frecuencia de la higiene de

manos, por ejemplo, osciló entre un 28%⁶ y un 74%^{1,6} mientras que la proporción de evitación de lugares públicos concurridos fluctuó entre el 5%⁶ y el 54,9%⁹.

En España los primeros casos sospechosos de influenza (H1N1) 2009 se notificaron el 26 de abril de 2009 y pronto se diseminaron por todo el país. En julio de 2009, el Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS) inició una campaña recomendando algunas medidas de protección simples y concretas con el fin de contener la propagación viral mientras la vacuna específica se estaba produciendo. Estas medidas incluían taparse la boca y la nariz con un pañuelo al estornudar o toser y lavarse las manos con agua y jabón regularmente¹¹. Por otra parte, se determinó que, una vez disponible, la vacuna de la gripe (H1N1) 2009 se proporcionaría a las personas de algunos grupos específicos (trabajadores sociosanitarios y personas con enfermedades crónicas)¹². La campaña de vacunación comenzó el 16 de noviembre de 2009. A pesar de la alarma social y la amplia repercusión mediática creadas en todo el mundo, el conocimiento sobre las respuestas de comportamiento de la sociedad frente a esta pandemia no es exhaustivo y tiene vacíos de información. Existen diversos estudios realizados en las primeras fases de la pandemia tanto en Asia como en Europa pero la información acerca del comportamiento en la última etapa de la pandemia es escasa. Esta información de la conducta de la población general frente a amenazas sanitarias puede ayudar a los organismos de salud pública para identificar las lagunas de conocimiento y facilitar la planificación y formulación de políticas para promover una respuesta adecuada en caso de una futura amenaza similar.

El objetivo de este estudio es describir los conocimientos y las percepciones de riesgo sobre la enfermedad y su vacuna así como las medidas preventivas adoptadas frente a la pandemia de gripe (H1N1) 2009 entre la población mayor de 18 años.

SUJETOS Y MÉTODOS

Se realizó una encuesta telefónica anónima en dos oleadas en el territorio del estado español. La primera oleada se desarrolló en diciembre de 2009 y la segunda en febrero de 2010. La estimación de tamaño de la muestra fue de 800 entrevistas por cada oleada. El margen de error fue de $\pm 3.5\%$ para un nivel de confianza del 95% y $p=q=0,5$.

Los números de teléfono fijo fueron seleccionados aleatoriamente de guías telefónicas actualizadas. El muestreo se realizó por cuotas basadas en edad, sexo, comunidad autónoma y tamaño del lugar de residencia para garantizar que las personas encuestadas fueran demográficamente representativas de la población general. Se utilizó la metodología CATI (computer-assisted telephone interview) con un cuestionario estructurado. Las personas encuestadoras recibieron una formación específica y se realizó una supervisión regular para asegurar la calidad de las entrevistas. Las llamadas telefónicas se realizaron entre las 10.00 y 22.00 horas para evitar la sobrestimación de la población desempleada. Como método de selección sistemático de las personas participantes en los hogares contactados se utilizó la regla del día de cumpleaños más próximo a la fecha de la llamada telefónica. Con el fin de optimizar la tasa de respuesta, se realizaron al menos 7 llamadas de teléfono a diferentes horas y días de semana antes de que el número fuera considerado inválido. Las personas elegibles para participar en la encuesta fueron aquellas mayores de 18 años que podían conversar en castellano. El cuestionario tomó cerca de 15 minutos para ser completado.

A los participantes se les preguntó sobre la principal forma en que obtuvieron información acerca de los modos de transmisión del virus de la gripe (H1N1) 2009. A su vez, se incluyeron preguntas sobre comportamiento frente al virus de la gripe (H1N1) 2009 en el último mes. Concretamente las conductas preventivas indagadas fueron: cubrirse la

boca y la nariz con un pañuelo de papel al estornudar o toser (higiene respiratoria); higiene de manos con mayor frecuencia; comprar soluciones desinfectantes; evitar el contacto con personas con síntomas de gripe; evitar visitas a hospitales y centros de salud; evitar lugares públicos concurridos; evitar el transporte público; cancelar o retrasar viajes en avión, tren o autobús; ventilar la casa con mayor frecuencia; usar mascarilla al menos una vez y/o adoptar cualquier otra medida preventiva. Otras preguntas incluidas estaban relacionadas con la morbilidad del virus de la gripe (H1N1) 2009, la vacunación y el tratamiento específico así como el estado de salud de la persona encuestada y sus características sociodemográficas. Las preguntas sobre percepciones fueron formuladas como declaraciones, con las opciones de respuesta desde "nada útil/eficaz" (1) a "totalmente útil/eficaz" (10). Asimismo, se preguntaron los conocimientos y percepción de riesgo y de alarma social, a partir del cuestionario utilizado por Rubin et al⁷ y la Encuesta sobre el nivel de conocimiento y opinión de la población española sobre la gripe (H1N1) 2009 desarrollada por la Fundación Josep Laporte¹³. Para la determinación de la clase social se utilizó una adaptación española de la clasificación británica¹⁴. Clase I incluye personal técnico y de gestión senior y los profesionales *free-lance*; clase II incluye ocupaciones intermedias; clase III, trabajadores cualificados no manuales; clase IV, trabajadores manuales cualificados; y clase V, los trabajadores manuales no cualificados. Para fines de análisis, las clases se agruparon como I-II-III (no manuales) y IV-V (manuales).

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las principales variables del estudio y se aplicó la prueba chi-cuadrado para estudiar la relación estadística para datos categóricos. La significación estadística se fijó en $p < 0,05$ para todos los análisis. La entrada de datos y análisis estadísticos se realizaron con el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS) programa de software para Windows (versión 13.0).

RESULTADOS

Se contactó con 4.892 personas elegibles para participar en el estudio. De éstas, 2.823(57,7%) se negaron a participar, 223 (4,5%) eran incapaces de responder, 219 (4,5%) no finalizaron la entrevista y 1.627 completaron la encuesta. La tasa de respuesta fue del 33,3%. De 1.627 personas encuestadas, 823 (51,6%) eran mujeres, 502 (30,8%) pertenecían al grupo de edad entre

18-35 años y 580 (35,6%) al grupo entre 36-55 años. 729 (49%) eran trabajadores manuales, 857 (52,7%) residían en municipios con más de 50.000 habitantes y 276 (17%) presentaba algún factor de riesgo con indicación de vacunación frente a la gripe (H1N1) 2009 (tabla 1). No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar las características sociodemográficas de las personas encuestadas en ambas oleadas.

Tabla 1
Características sociodemográficas de la población encuestada sobre gripe (H1N1) 2009 en España (diciembre 2009 - febrero 2010)

| | N | (%) |
|--|-------|------|
| Total | 1.627 | 100 |
| Sexo | | |
| Hombre | 804 | 49,4 |
| Mujer | 823 | 51,6 |
| Grupo de edad (años) | | |
| 18-35 | 502 | 30,8 |
| 36-55 | 580 | 35,6 |
| >55 | 545 | 33,5 |
| Nivel educativo | | |
| Primario o menor | 603 | 37,2 |
| Secundario | 569 | 35,1 |
| Terciario o superior | 450 | 27,7 |
| Clase social | | |
| Manual | 729 | 49,1 |
| No Manual | 755 | 50,9 |
| Tamaño de municipio de residencia (habitantes) | | |
| 1-50.000 | 770 | 47,3 |
| >50.000 | 857 | 52,7 |
| Presencia de factores de riesgo para vacunación contra la gripe (H1N1) 2009 * | | |
| Si | 276 | 17,0 |
| No | 1.351 | 83,0 |
| Convivencia con niña/os en edad escolar | | |
| Si | 489 | 30,1 |
| No | 1.138 | 69,9 |

Tabla 2
Conocimientos y percepción de riesgo sobre la gripe (H1N1) 2009 y su vacunación, según las oleadas

| Conocimiento s | 2009 | 2010 | p |
|--|-------------|-------------|-------|
| | n (%) | n (%) | |
| La gripe se puede transmitir corriendo cerdo | 20 (2,5%) | 31 (3,8%) | |
| La gripe A se puede transmitir en contacto con cerdos | 54 (6,75%) | 89 (10,8%) | <0,05 |
| La gripe se puede transmitir hablando con personas infectadas | 365 (45,6%) | 434 (52,5%) | <0,05 |
| La gripe A se puede transmitir tocando objetos en contacto con personas infectadas | 537 (67,1%) | 516 (62,4%) | <0,05 |
| La gripe A se puede transmitir por vía aérea | 658 (82,3%) | 621 (75,1%) | <0,05 |
| La gripe común produce muertes en España | 665 (83,1%) | 687 (83,1%) | |
| La gripe A se transmite igual que la gripe común | 684 (85,5%) | 697 (84,3%) | |
| Percepción de riesgo | | | |
| Estoy preocupado/a por contraer la gripe A (bastante/mucho) | 378 (47,3%) | 390 (47,2%) | |
| Creo que es probable que pueda infectarme de gripe A (bastante/mucho) | 126 (15,7%) | 32 (3,9%) | |
| Percepciones sobre la vacuna | | | |
| Creo que se ha generado alarma social (bastante/mucha) | 643 (80,4%) | 710 (85,9%) | |
| Creo que la vacuna de la gripe A es segura | 261 (32,6%) | 334 (40,4) | <0,05 |
| Creo que la vacuna de la gripe A es eficaz | 271 (33,9%) | 359 (43,4) | <0,05 |

En la tabla 2 se describen los conocimientos y las percepciones de riesgo sobre la enfermedad y la vacuna. La mayoría de la población tiene unos conocimientos correctos en relación a los mecanismos de transmisión más comunes (transmisión aérea y a través de objetos en contacto con personas infectadas) y a las similitudes con la gripe común. Estas percepciones no cambian de forma significativa entre las oleadas, aunque hay una tendencia a mejorar en la segunda oleada, excepto la creencia de la transmisión por vía aérea, que disminuye del 82,3% al 75,1%. La percepción de susceptibilidad (probabilidad percibida de poder contraer la enfermedad) es muy baja 15,7% en la primera oleada frente a 3,9% en la segunda. Finalmente, un tercio de los encuestados cree en la eficacia y en la seguridad de la vacuna en la primera oleada (n=261 y 271, respectivamente), proporción que alcanza algo más del 40% en la segunda (n=334 y 379, respectivamente).

Un total de 1.253 (77%) participantes informaron haber adoptado al menos una medida preventiva (tabla 3). Las medidas más frecuentemente adoptadas fueron la higiene respiratoria y la higiene de manos (n=951, 58,5% y n=624, 38,4%, respectivamente). Otras medidas preventivas adopta-

das fueron la ventilación de casas con mayor frecuencia (n=377, 23,2%), la compra de gel desinfectante y la evitación de las personas con síntomas de gripe (alrededor del 20% en ambos casos). 99 (6,1%) de las personas encuestadas fueron vacunadas contra la gripe (H1N1) 2009 mientras que 61 (22%) del grupo con factores de riesgo hicieron lo propio. (datos no mostrados).

DISCUSIÓN

Entre los resultados del estudio hay que destacar que el 77% de las personas encuestadas adoptaron al menos una medida preventiva durante el pico epidémico. La higiene respiratoria y la higiene de manos fueron las medidas más frecuentemente adoptadas durante el pico epidémico de gripe (H1N1) 2009. La alta prevalencia de estas dos medidas de protección personal y su mantenimiento por una considerable proporción de la población general es coherente con la campaña de las autoridades sanitarias para la promoción de ambas¹¹.

La comparación directa de la prevalencia de medidas preventivas no farmacológicas con estudios previos podría generar confusión teniendo en cuenta que la mayo-

Tabla 3
Adopción de medidas preventivas durante la epidemia de gripe (H1N1) 2009 en España

| | n | % |
|--|-------|------|
| Al menos 1 medida adoptada | 1.253 | 77,0 |
| Medidas recomendadas | | |
| Cubrir nariz y boca con un pañuelo de papel al toser o estornudar (higiene respiratoria) | 951 | 58,5 |
| Higiene de manos con mayor frecuencia | 624 | 38,4 |
| Cualquiera de las anteriores | 1.131 | 69,5 |
| Medidas adquisitivas | | |
| Comprar gel desinfectante | 378 | 23,2 |
| Comprar mascarillas respiratorias | 47 | 2,8 |
| Medidas evitativas | | |
| Evitar contacto con personas con síntomas de gripe | 326 | 20,0 |
| Evitar hospitales y centros de salud | 80 | 4,9 |
| Evitar lugares públicos con mucha gente | 61 | 3,8 |
| Evitar los transportes públicos | 47 | 2,9 |
| Cancelar o retrasar viajes en avión, tren o autobús | 18 | 1,1 |
| Otras medidas | | |
| Ventilar la casa con mayor frecuencia | 377 | 23,2 |
| Usar mascarilla al menos una vez | 119 | 7,3 |
| Vacunación contra la gripe (H1N1) 2009 | 99 | 6,1 |
| No especificadas | 54 | 3,3 |

ría de los artículos publicados corresponden a las primeras etapas de la pandemia de gripe (H1N1) 2009.. Por otra parte, la proporción de personas que realizaron una higiene de manos más frecuente estuvo en el rango de los resultados de otros estudios (28%-74%)^{6,16}. Estas medidas han sido consideradas como eficaces en todas las fases de una pandemia de gripe¹⁷. Existen importantes diferencias con estudios similares realizados en Hong Kong⁹ en cuanto a medidas como evitar ir a lugares concurridos (54,9% vs 24% en el presente estudio) y de uso mascarillas respiratorias (22%- 89% frente al 7%), respectivamente). Este hecho podría explicarse por la previa exposición directa al SARS o a la gripe aviar (H5N1) en Asia ya que en EEUU por ejemplo la proporción de perso-

nas que utilizó mascarillas fluctuó entre 4-8%¹⁸. Por otra parte, un estudio previo¹⁹ que comparaba las respuestas conductuales de la población de Malasia y Europa frente a la gripe (H1N1) 2009 observó grandes diferencias en la prevalencia de conductas de evitación. Mientras que en Malasia el 56% de las personas cancelaría o retrasaría vuelos, en Europa sólo el 17% haría la propio. La proporción de encuestados que compraron mascarillas respiratorias también fue menor (2,8%) que en la fase pre-pandémica en Malasia (8%)¹⁹, otros países europeos (7%)¹⁹ y EEUU (5%)¹⁸. Este hecho podría explicarse por las diferencias regionales antes mencionadas así como las diferentes fases de la epidemia en que los estudios fueron realizados.

Este estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, el estudio se realizó mediante las líneas de teléfonos fijos y algunos hogares no fueron incluidos por carecer de ellas. De todos modos, según datos del Instituto Nacional de Estadísticas (INE), la cobertura de telefonía fija en España es alta, con más del 80% de hogares que presentan línea telefónica fija²⁰. En segundo lugar, la tasa de respuesta del estudio fue modesta, aunque en el rango de otros estudios relevantes publicados que variaba entre el 7% al 80%²¹. Además, esta tasa de respuesta fue similar a la de un estudio reciente²². En tercer lugar, los resultados fueron autoreferidos y podría existir el sesgo de complacencia social. Sin embargo el anonimato y el hecho de no tratarse de un tema sensible contribuiría a disminuir este posible sesgo. Por último, teniendo en cuenta que los factores culturales influirían en la adopción de medidas preventivas, estos resultados deben considerarse con precaución cuando se intenta generalizar a otros contextos.

Las personas entrevistadas son una muestra demográficamente representativa de la población general gracias a las cuotas basadas en la edad, sexo, provincia y tamaño del lugar de residencia. Este estudio contribuye a llenar el vacío de información referido a conductas y percepciones hacia la nueva gripe (H1N1) 2009 en las fases avanzadas de la pandemia. Los resultados de este estudio apoyan la política de informar a la población con mensajes coherentes en términos simples, centrados en las medidas factibles que la población general puede realizar para protegerse. Teniendo en cuenta que las experiencias anteriores pueden determinar cómo las personas se enfrentan a situaciones presentes, las conclusiones de este estudio pueden desempeñar un papel importante en el futuro como herramienta de comunicación de riesgos a la población general en España y países similares.

BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Disease Control and Prevention. US outbreak of swine origin influenza (H1N1) 2009 virus infection-Mexico, March-April 2009. Disponible en http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5815a5_ensp.htm. Citado en noviembre de 2010
- World Health Organization (2009) Influenza (H1N1) 2009: Pandemic Alert Phase 6 Declared, of Moderate Severity. Disponible http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html. Citado en noviembre 2010
- Watson R: Swine flu could come back in more virulent form after summer, European experts say. *BMJ*. 2009;338:b1792.
- Leung G, Ho L, Chan S, Ho S, Bacon-Shone J, Choy R, et al. Longitudinal assessment of community psychobehavioral responses during and after the 2003 outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1713-2
- Sypsa V, Livanios T, Psychogiou M, Malliori M, Tsiodras S, Nikolakopoulos I, Hatzakis A. Public perceptions in relation to intention to receive pandemic influenza vaccination in a random population sample: evidence from a cross-sectional telephone survey. *Euro Surveill*;14(49). pii: 19437.
- Rubin GJ, Amlôt R, Page L, Wessely S. Public perceptions, anxiety, and behaviour change in relation to the swine flu outbreak: cross sectional telephone survey. *BMJ*. 2009;339:b2651.
- Lau JT, Griffiths S, Choi KC, Lin C. Prevalence of preventive behaviors and associated factors during early phase of the H1N1 influenza epidemic. *Am J Infect Control*. 2010;38(5):374-80.
- Lau JT, Yeung NC, Choi KC, Cheng MY, Tsui HY, Griffiths S. Factors in association with acceptability of A/H1N1 vaccination during the influenza A/H1N1 pandemic phase in the Hong Kong general population. *Vaccine*. 2010 ;28(29):4632-7.
- Lau JT, Griffiths S, Choi KC, Tsui HY. Avoidance behaviors and negative psychological responses in the general population in the initial stage of the H1N1 pandemic in Hong Kong. *BMC Infect Dis*. 2010;10:139.
- Eastwood K, Durrheim D, Francis JL, d'Espaignet ET, Duncan S, Islam F, Speare R. Knowledge about pandemic influenza and compliance with containment measures among Australians. *Bull World Health Organ*. 2009; 87(8):588-94.

11. Ministerio de Sanidad y Política Social. http://www.informaciongripe.es/descargas/carteles/cartel_castellano_baja.pdf. Accesible en noviembre 2010.

12. Ministerio de Sanidad y Política Social. Disponible en: <http://www.msps.es/servCiudadanos/alertas/preguntasFrecuentes.htm#enlacevc>. Citado Noviembre 2010. Fundación Josep Laporte. Encuesta sobre el nivel de conocimiento y opinión de la población española sobre la gripe A H1N1. Barcelona: Universitat de los Pacientes. www.universidadpacientes.org/docs/np_encuesta_gripe_a.pdf (Citado el 15/10/2009)

13. Domingo Salvany A, Marcos Alonso J. Propuesta de un indicador de clase social basado en la ocupación. *Gac Sanit.* 1989;3(10):320-6.

14. Cowling BJ, Ng DM, Ip DK, Liao Q, Lam WW, Wu JT, Lau JT, Griffiths SM, Fielding R. Community psychological and behavioral responses through the first wave of the 2009 influenza A(H1N1) pandemic in Hong Kong. *J Infect Dis.* 2010; 202(6):867-76.

15. Lau JT, Griffiths S, Choi KC, Tsui HY. Widespread public misconception in the early phase of the H1N1 influenza epidemic. *J Infect.* 2009;59(2):122-7

16. Aledort JE, Lurie N, Wasserman J, Bozzette SA. Non-pharmaceutical public health interventions for pandemic influenza: an evaluation of the evidence base. *BMC Public Health* 2007;7:208

17. SteelFisher GK, Blendon RJ, Bekheit MM, Lubell K. The public's response to the 2009 H1N1 influenza pandemic. *N Engl J Med* 2010;3:362(22):e65

18. Goodwin R, Haque S, Neto F, Myers LB. Initial psychological responses to Influenza A, H1N1 ("Swine flu"). *BMC Infect Dis.* 2009;9:166.

19. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft25/p450&file=inebase&L=0>. Citado en Noviembre de 2010

20. Lau J, Yeung N, Choi K, Cheng M, Tsui H. Acceptability of A/H1N1 vaccination during pandemic phase of influenza A/H1N1 in Hong Kong: population based cross sectional survey. *BMJ* 2009;339:b4164.

21. Apiñaniz A, López-Picado A, Miranda-Serrano E, Latorre A, Cobos R, Parraza-Díez N, Amezua P, Martínez-Cengotitabengoa M, Aizpuru F. [Population-based cross sectional study about vaccine acceptability and perception of the severity of A/H1N1 influenza: Opinion of the general population and health professionals.] *Gac Sanit.* 2010 doi:10.1016/j.gaceta.2010.03.009.

ORIGINAL BREVE

CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS GRAVES HOSPITALIZADOS POR GRIPE PANDEMICA A (H1N1) 2009 EN CATALUÑA

Pere Godoy (1,2), Anna Rodés (1), Josep Àlvarez (1), Neus Camps (1), Irene Barrabeig (1), Maria Rosa Sala (1), Sofia Minguell (1), Sarah Lafuente (3), Tomás Pumarola (4), Angela Domínguez (2,5), Antoni Plasència (1) y Grupo de trabajo de vigilancia y control de la gripe pandémica.

- (1) Departamento de Salud, Generalidad de Cataluña
(2) CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)
(3) Agencia de Salud Pública de Barcelona
(4) Servicio de Microbiología, Hospital Clínic de Barcelona.
(5) Departament de Salut Pública. Universidad de Barcelona

RESUMEN

Fundamentos. Las pandemias de gripe pueden comportar una mayor gravedad. El objetivo fue determinar las características de los casos graves hospitalizados de gripe pandémica en Cataluña y estudiar factores de riesgo de ingreso en UCI.

Métodos: Se realizó un estudio epidemiológico observacional y prospectivo de los casos nuevos de gripe pandémica hospitalizados por su gravedad en el periodo: junio del 2009 hasta mayo del 2010. Se solicitó a los centros sanitarios la declaración de los casos que cumplieron la definición de caso grave y en los que se confirmó la presencia del virus pandémico. Mediante una encuesta epidemiológica se recogió información sobre variables demográficas, clínica, factores de riesgo, tratamiento y evolución clínica. Las diferencias entre los casos en UCI respecto al resto de casos graves se estudiaron con la odds ratio ajustada (ORa) mediante un modelo de regresión logística no condicional.

Resultados: Se detectaron 773 casos graves de gripe pandémica; 465 (60,2%) presentaron al menos un factor de riesgo y los más prevalentes fueron: embarazo 19 (13%), asma 87 (12%); enfermedad pulmonar obstructiva crónica 87 (11,4%) y cardiopatías 80 (10,5%). Precisarons ingreso en una unidad de cuidados intensivos 293 pacientes (37,9%). Los factores asociados al ingreso en UCI fueron la obesidad IMC>40 (ORa=2,5; IC 95% 1,4-4,5) y la enfermedad hepática crónica (ORa=2,3; IC 95% 1,1-4,8).

Conclusiones: Se confirma la alta prevalencia de embarazo, enfermedades respiratorias crónicas, diabetes y obesidad entre los casos graves. La obesidad mórbida se comporta como un factor de riesgo de ingreso en UCI y por ello debe ser un indicador de vacunación antigripal.

Palabras clave: Gripe. Vigilancia epidemiológica. Pandemia. Riesgo. Letalidad.

Correspondencia:

Pere Godoy

Departamento de Salud, Generalidad de Cataluña

C/ Alcalde Rovira Roure, 2

25006 Lleida

pere.godoy@gencat.cat

ABSTRACT

Characteristics of Cases Hospitalized for Severe Pandemic (H1N1) 2009 in Catalonia

Background. Influenza pandemics may cause more severe cases. The objective was to determine the characteristics of hospitalized severe cases of pandemic influenza in Catalonia and to study risk factors for admission to intensive care unit (ICU).

Methods: A prospective epidemiologic study of new cases of pandemic influenza hospitalized by their severity between June 2009 and May 2010. Hospitals were asked to declare laboratory confirmed pandemic influenza cases that met the case specific case definition for severe case. A standardized epidemiological survey was conducted to collect information on demographics, clinical characteristics, risk factors, treatment and outcome. Differences between the cases in ICU compared to other severe cases were studied with the odds ratio (OR), which were adjusted using a logistic regression model.

Results: We detected total of 773 pandemic influenza (H1N1) 2009 severe cases; 465 (60.2%) of them had at least one risk factor and the most prevalent were: pregnancy 19 (13%), asthma 87 (12%), chronic obstructive pulmonary disease 87 (11.4%) and heart disease 80 (10.5%). Required admission to ICU 293 patients (37.9%). Factors associated with ICU admission were obesity BMI> 40 (adjusted OR = 2.5, 95% CI 1.4-4.5) and chronic liver disease (adjusted OR = 2.3, 95% CI 1.1-4.8).

Conclusions: This study confirms the high prevalence of pregnancy, chronic respiratory diseases, diabetes and obesity among pandemic influenza severe cases. Obesity acts as a risk factor for ICU admission and should therefore be considered as an indicator for influenza vaccination.

Keywords: Human influenza. Epidemiological surveillance. Pandemic. Risk Factors. Lethality.

INTRODUCCIÓN

El 11 de junio la Organización Mundial de la Salud declaró la fase 6 de la pandemia después de la detección de los primeros casos de gripe pandémica (H1N1) 2009 en Méjico y California en el mes de abril de 2009^{1,2}. Esta declaración desencadenó la respuesta de vigilancia y salud pública prevista en los planes que se habían elaborado en los diferentes países³.

Los primeros casos de gripe pandémica (H1N1) 2009 en Cataluña se detectaron el fin de semana del 24 de abril, en estudiantes universitarios que habían realizado viajes de fin de estudios a Méjico². La mayoría de ellos, con menos de 50 años, presentó un cuadro leve. Por lo tanto, los casos iniciales en nuestro país indicaban que la gripe pandémica (H1N1) 2009 podía ser leve comparada con la pandemia de 1918, aunque datos procedentes de Méjico sobre la presentación clínica y complicaciones en los grupos de riesgo sugerían que era una infección emergente que podría comportar ciertas complicaciones⁴. Para caracterizar la actividad de la pandemia y su nivel de gravedad se procedió, además de continuar con el registro de la actividad de infecciones respiratorias a través de la red de médicos centinela, a reforzar la vigilancia mediante la detección, confirmación y registro sistemático de los casos graves ingresados en hospitales⁵.

El objetivo del estudio fue determinar las características de los casos graves hospitalizados de gripe pandémica en Cataluña. También se estudiaron factores asociados al riesgo de ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI).

SUJETOS Y MÉTODOS

Se realizó un estudio epidemiológico observacional y prospectivo de los casos nuevos de gripe pandémica (H1N1) 2009 hospitalizados por su gravedad en el período: junio del 2009 hasta mayo del 2010 en

todo el territorio de Cataluña que posee una población de 7,5 millones de habitantes.

Se procedió a realizar una vigilancia reforzada de la gripe mediante la solicitud de la declaración a los servicios de salud pública de todos los casos confirmados de gripe pandémica. Se constituyó un registro poblacional y se solicitó a los médicos y centros sanitarios la declaración de todos los casos de gripe pandémica hasta el 31 de julio de 2009. A partir de esta fecha, y dado el aumento notable de casos, la confirmación y notificación se restringió a los casos que cumplían la definición de caso grave.

Se investigó la presencia del virus pandémico (H1N1) 2009 en todos los pacientes que cumplían una de las siguientes definiciones de caso grave: 1) persona que presentaba un cuadro clínico compatible con gripe y que requirió ingreso hospitalario por la gravedad del cuadro clínico que presentaba (neumonía, fallo multiorgánico o shock séptico), o que desarrolló este cuadro durante su ingreso hospitalario por otro motivo; 2) pacientes con neumonías graves ingresados en UCI en ausencia de una causa conocida; y 3) muertes en personas con antecedente de infección respiratoria aguda en los últimos siete días, cuando la muerte no podía ser atribuida a otra causa.

Para cada uno de los casos se realizó una encuesta epidemiológica para recoger información sobre variables demográficas, fechas de hospitalización y alta, inicio de síntomas, clínica, factores de riesgo, tratamiento y evolución clínica. Sólo se consideró el índice de masa corporal (IMC) mayor de 40 según la historia clínica y se recogió de forma dicotómica: presencia o ausencia. Se consideró ausencia de comorbilidad si no existía una referencia explícita en la historia clínica y el médico asistencial no hacía una respuesta afirmativa a la pregunta de la encuesta epidemiológica. La información se recogió en el formulario estandarizado del Centro de Coordinación de Alertas y Emer-

gencias Sanitarias (CCAES) del Ministerio de Sanidad y Política Social y fue completada y validada por los epidemiólogos de las Unidades de Vigilancia Epidemiológica.

En todos los casos que cumplían la definición de caso grave se tomaron frotis nasofaríngeo en el centro sanitario respectivo y el diagnóstico se confirmó mediante técnicas de PCR y/o cultivo.

Para el análisis epidemiológico se seleccionaron los pacientes que cumplieron con la definición de caso grave y fueron confirmados por el laboratorio. Se describió y analizó las prevalencias de factores de riesgo. Las variables cualitativas se caracterizaron mediante el cálculo del porcentaje de cada categoría con su intervalo de confianza (IC) del 95% y las cuantitativas con la media y la desviación estándar (DE). A partir de la fecha de ingreso hospitalario se construyó la curva epidémica. La existencia de diferencias entre los casos en UCI respecto al resto de casos graves para las variables edad, sexo y factores de riesgo se estudiaron con la odds ratio (OR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%. Las OR estimadas se ajustaron (ORA) por la edad, el sexo y aquellas otras variables asociadas en el modelo final mediante un modelo de regresión logística no condicional, construido mediante el sistema hacia atrás (backward).

RESULTADOS

Se detectaron 773 casos graves de gripe pandémica (H1N1) 2009, 434 en hombres (56,1%), 165 en menores de 15 años (32,3%), 530 entre 15 y 64 años (68,5%) y 78 en mayores de 64 años (10,1%). La media de días de ingreso en el hospital fue de 18,3 (DE=26,7), fue superior en los hombres 19,2 (DE=31,2) y aumentó con la edad (en los mayores de 64 años fue de 21,9; DE=32,5).

Los primeros casos graves se registraron un mes después de la detección de los

primeros casos importados de Méjico, en la semana 23 del 7 de junio del 2009. Desde esta fecha se detectaron casos todas las semanas pero en un número inferior a 10, hasta la semana 42, en la que se detectaron por primera vez 11 casos graves. A partir de entonces el número aumentó de forma muy notable y en la semana 46 del 2009, con 198 casos nuevos, se alcanzó el máximo número de ingresos (la misma semana del pico de síndromes gripales registrados por la red de médicos centinelas). Posteriormente, el número de casos se redujo de forma brusca hasta la semana 51 en la que se volvieron a registrar menos de 10 casos y se dio por concluida la ola (figura 1).

Sin tener en cuenta el consumo de tabaco 465 (60,2%) presentó al menos un factor de riesgo. Este porcentaje fue muy superior en los mayores de 65 años 73 (93,6%), respecto al grupo de 15 a 44 años 329 (60,4%) y menores de 15 años 72 (43,6%) ($p<0,001$). Los factores de riesgo más prevalentes fueron embarazo 19 (13%), asma 87 (12%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica 87 (11,4%), cardiopatías 80 (10,5%), diabetes 67 (8,8%), inmunodeficiencias 66 (8,7%), obesidad (IMC>40) 59 (8,3%), disfunción cognitiva 55 (7,8%), enfermedad hepática crónica 36 (5,0%) e insuficiencia renal 36 (4,5%).

De acuerdo con la definición clínica la mayoría de los enfermos presentaron neumonía (93,9%) y un alto porcentaje también tenían documentada una coinfección bacteriana (30,5%) y el germen que se aisló con mayor frecuencia fue *Streptococcus pneumoniae* (71,9%). La información recogida sobre vacunaciones presentó un bajo nivel de cumplimiento y el porcentaje de pacientes vacunados con la vacuna de la gripe estacional fue del 11,8% y con la pandémica del 8,1%.

Fallecieron 54 pacientes (7%) y 293 (37,9%) precisó ingreso en una unidad de cuidados intensivos (tabla 1). Este porcenta-

Figura 1
Curva epidémica de los casos hospitalizados graves por gripe pandémica (H1N1) 2009 en Cataluña, Junio 2009-Mayo 2010

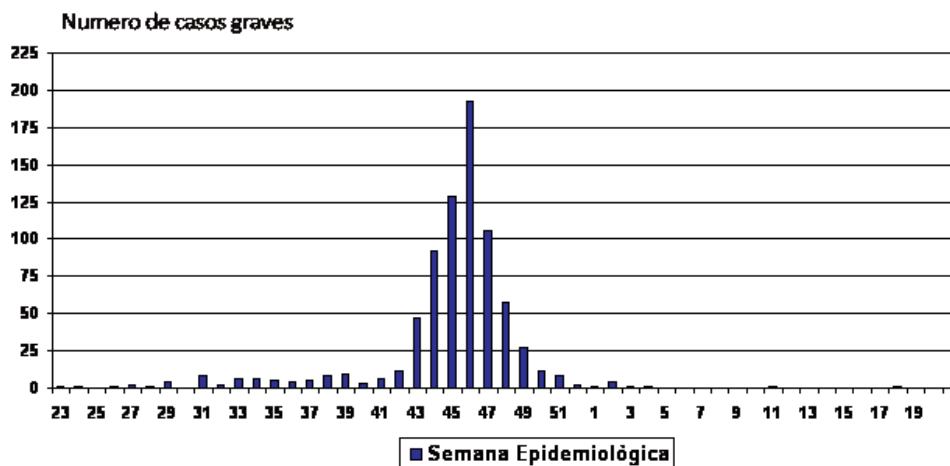


Tabla 1
Factores asociados al ingreso en UCI de los de pacientes hospitalizados graves por gripe pandémica (H1N1) 2009 en Cataluña. Semanas 21 (2009)-20 (2010)

| Variable | Ingreso en UCI n/N (%) | OR* | IC* 95% |
|----------------------------------|---------------------------|------|----------|
| Sexo | | | |
| Hombres | 168/434 (38,7) | 1,1 | 0,8-1,4 |
| Mujeres | 125/339 (36,9) | Ref. | |
| Grupo edad (años) | | | |
| >64 | 31/78 (39,7) | 2,0 | 1,1-3,9 |
| 45-64 | 97/229 (42,4) | 2,2 | 1,3-3,9 |
| 15-44 | 118/301 (39,2) | 2,0 | 1,1-3,4 |
| 5-14 | 26/80 (32,5) | 1,5 | 0,7-2,9 |
| 0-4 | 21/85 (24,7) | Ref. | |
| Factores de riesgo | | | |
| Asma | 36/87 (41,4) | 1,1 | 0,7-1,7 |
| EPOC | 37/87 (42,5) | 1,3 | 0,8-2,0 |
| Otras enfermedades respiratorias | 21/53 (39,6) | 1,0 | 0,5-1,7 |
| Obesidad IMC>40 | 36/59 (61,0) | 2,5 | 1,5-4,4 |
| Diabetes | 31/67 (46,3) | 1,5 | 0,9-2,4 |
| Otras enfermedades metabólicas | 20/41 (48,8) | 1,4 | 0,8-2,7 |
| Insuficiencia renal | 15/31 (48,4) | 1,4 | 0,7-2,9 |
| Infección VIH | 29/66 (43,9) | 1,3 | 0,8-2,2 |
| Cáncer | 21/58 (36,2) | 0,9 | 0,5-1,6 |
| Cardiopatía | 39/80 (48,8) | 1,6 | 1,0-2,6 |
| Enfermedad hepática crónica | 21/36 (58,3) | 2,2 | 1,1-4,3 |
| Hemoglobinopatía | 11/31 (35,5) | 0,8 | 0,4-1,7 |
| Enfermedad convulsiva | 13/30 (43,3) | 1,2 | 0,6-2,5 |
| Disfunción cognitiva | 26/55 (47,3) | 1,3 | 0,8-2,3 |
| Asplenia | 1/4 (75,0) | 4,4 | 0,5-42,5 |
| Enfermedad neuromuscular | 11/27 (40,7) | 1,0 | 0,5-2,2 |
| Embarazo | 10/19 (52,6) | 1,4 | 0,5-3,7 |
| Total | 293/773 (37,9) | | |

je fue muy superior en los mayores de 14 años 246 (40,4%) respecto a los menores de esta edad 47 (28,5%) ($p < 0,001$) y también en los pacientes que presentaban al menos un factor de riesgo 211 (45,4%) frente a los que no presentaban ninguno 82 (26%) ($p < 0,001$). En el análisis de regresión logística no condicional los factores independientemente asociados al riesgo de ingreso en UCI fueron la obesidad $IMC > 40$ ($OR_a = 2,5$; IC 95% 1,4-4,5) y la enfermedad hepática crónica ($OR_a = 2,3$; IC 95% 1,1-4,6) (tabla 2).

Tabla 2
Factores asociados al ingreso en UCI de los pacientes hospitalizados graves por gripe pandémica (H1N1) 2009 en Cataluña. Análisis de regresión logística

| Variable | OR _a * | IC* 95% |
|-----------------------------|-------------------|---------|
| Sexo | | |
| Hombres | 1,2 | 0,9-1,6 |
| Mujeres | Ref. | |
| Grupo edad (años) | | |
| >64 | 1,9 | 0,9-3,8 |
| 45-64 | 2,1 | 1,1-3,7 |
| 15-44 | 2,0 | 1,1-3,6 |
| 5-14 | 1,6 | 0,8-3,4 |
| 0-4 | Ref. | |
| Factores de riesgo | | |
| Obesidad $IMC > 40$ | 2,5 | 1,4-4,5 |
| Enfermedad hepática crónica | 2,3 | 1,1-4,6 |

OR_a: odds ratio ajustada por el resto de variables; IC: intervalo de confianza

DISCUSIÓN

La vigilancia ampliada ha permitido determinar el número de casos graves hospitalizados por gripe pandémica en Cataluña, que ha resultado similar al observado en el hemisferio sur^{6,7}. También se ha podido estimar la gravedad de estos pacientes que se considera similar

a la de la gripe estacional, aunque con un mayor número de personas jóvenes afectadas⁷.

Se debe señalar la buena correlación entre la tasa de incidencia de síndromes gripales detectada por los médicos centinelas y el número de casos graves hospitalizados por gripe pandémica. Ello sugiere que si se dispusiera de series de diferentes años esta información también se podría modelizar para determinar dinteles de actividad epidémica.

El porcentaje de pacientes con al menos un factor de riesgo (60,2%) es similar o inferior al observado en otros estudios⁸⁻¹⁰. El tener al menos un factor de riesgo también se relaciona con el mayor número de días de ingreso en el hospital y mayor riesgo de ingreso en UCI y muerte. Este porcentaje fue muy superior en mayores de 64 años (93,6%) y como este grupo ha estado menos afectado por la gripe pandémica al disponer de una relativa inmunidad previa, ello ha contribuido a reducir la gravedad de la pandemia⁶.

Como en otros estudios, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la cardiopatía y la diabetes son los factores de riesgo más prevalentes⁸⁻¹⁰. Pero se debe señalar el alto porcentaje de mujeres embarazadas (13%) en el grupo de 15 a 49 años, muy superior al de la población general (1%)¹¹, y también el de obesidad, disfunción cognitiva y enfermedad hepática crónica^{8,11-13}.

Un alto porcentaje de pacientes también presentó una coinfección bacteriana y, como en otros estudios el germen que se aisló con mayor frecuencia fue *Streptococcus pneumoniae*¹⁰, lo cual indica la importancia de seguir promoviendo la vacunación antineumocócica, especialmente en los grupos de riesgo para la gripe.

La información registrada sobre antecedentes de vacunación antigripal presentó un bajo nivel de cumplimiento y se debería

mejorar su recogida en futuros estudios. Cuando se dispuso de la información, el porcentaje de pacientes vacunados con la vacuna de la gripe estacional (11,8%) y también con la pandémica (8,1%) fue muy bajo.

El riesgo de ingreso en UCI (37%) es similar o superior a otros estudios⁸⁻¹¹ y señala que la definición de caso grave que se utilizó para seleccionar a estos pacientes fue adecuada. La edad superior a 14 años, la obesidad mórbida y la enfermedad hepática crónica resultaron asociadas a este ingreso en el modelo de regresión logística. En el caso de la edad y la enfermedad hepática son factores que está bien estudiado que comportan un mayor riesgo de complicaciones¹⁴. La obesidad mórbida es un nuevo factor que ha sido documentado recientemente por otros estudios y que su papel es controvertido dado que un porcentaje importante de estos pacientes también tiene otros factores de riesgo para la gripe⁸⁻¹¹. Sin embargo, en nuestro caso se debe señalar su implicación al ser comparados con controles muy exigentes (otros casos graves hospitalizados) y una vez controlado el efecto del resto de factores de riesgo. Por tanto la obesidad es un nuevo factor que se debe incorporar en los grupos prioritarios para la vacunación.

El estudio tiene algunas limitaciones. Los resultados no son representativos del conjunto de pacientes que ingresan por gripe en los hospitales dado que la definición de caso utilizada es muy específica para los casos graves. Los factores de riesgo se han estimado al comparar los casos en UCI con otros casos graves hospitalizados confirmados y cabe pensar que el número de factores y su implicación hubiera sido mayor si se hubieran comparado con pacientes menos graves o no ingresados⁶.

El estudio también posee ciertas fortalezas. La curva epidémica de casos graves presenta una forma muy similar a la de los síndromes gripales elaborada a partir de la red de médicos centinelas, la cual ya está perfec-

tamente validada. Todos los casos fueron confirmados por cultivo o PCR y por ello no cabe esperar que existieran falsos positivos para la gripe. Finalmente, el utilizar un grupo de comparación muy exigente (casos graves confirmados) comportaría solidez y fiabilidad a las asociaciones observadas.

El estudio señala factores de riesgo de ingreso en UCI (edad y enfermedad hepática) ya observados en otros estudios⁸⁻¹⁰, y además apunta claramente a la obesidad mórbida como un nuevo factor de riesgo. Además, el alto porcentaje de coinfección por *Streptococcus pneumoniae* y la baja prevalencia de vacuna antigripal estacional y pandémica sugiere la importancia de mejorar las coberturas por las vacunas indicadas en los pacientes con factores de riesgo para la gripe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention. Swine influenza (H1N1) 2009 infection in two children-Southern California, March-April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58:400-2.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Update: novel influenza (H1N1) 2009 virus infection-Mexico, March-May, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58:585-9.
3. World Health Organization. Pandemic Influenza preparedness and response. A WHO guidance document. Disponible en: <http://www.who.int/csr/disease/flu-influenza/>
4. Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. JAMA. 2009;302:1880-7.
5. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. Pla d'actuació a Catalunya enfront d'una infecció pel virus pandèmic (H1N1) 2009. Disponible en: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir3341/gr27042009.pdf>
6. Carcione D, Giele C, Dowse GK, Mak DB, Goggin L, Kwan K et al. Comparison of Pandemic (H1N1) 2009 and Seasonal Influenza, Western Australia, 2009. Emerg Infect Dis. 2010;16:1388-1395.

7. Lemaitre M, Carrat F. Comparative age distribution of influenza morbidity and mortality during seasonal influenza epidemics and the 2009 H1N1 pandemic. *BMC infec Dis.* 2010;10:162. Doi:10.1186/1471-2334-10-162.
8. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med.* 2009;361:1935-44.
9. 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.
10. Lee EH, Wu C, Lee EU, Stoute A, Hanson H, Cook HA et al. Fatalities associated with the 2009 H1N1 influenza A virus in New York city. *CID.* 2010;50:1498-1504.
11. Santa-Olalla Peralta P, Cortes-García M, Vicente-Herrero M, Castrillo-Villamandos C, Arias-Bohigas P, Pachon-del Amo I, et al. Risk factors for disease severity among hospitalised patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) 2009 in Spain, April – December 2009. *Euro Surveill.* 2010;15(38);pii=19667. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19667>.
12. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas Barba L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, et al. Prevalence of obesity in Spain: results of the SEEDO 2000 study. *Med Clin (Barc).* 2003;120(16):608-12.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza (H1N1) 2009 virus infection - United States, April-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(34):941-7.
14. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA.* 2000;283:499–505.

ORIGINAL BREVE**COMPARACIÓN ENTRE ANDALUCÍA Y CATALUÑA DE LA FRECUENCIA DE INCAPACIDAD LABORAL DURANTE LA GRIPE (H1N1) 2009**

Isabel Torá (1), Jordi Delclós (1, 2, 3), José Miguel Martínez (1, 2), Aurelio Tobías (4), Josefina Jardí (5), Constança Alberti (5), Rafael Manzanera (5), Juan de Dios Villar (6), Miguel Delgado (2, 7) y Fernando G. Benavides (1, 2).

(1) Centro de Investigación en Salud Laboral (CiSAL). Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España.

(2) CIBER de Epidemiología y Salud Pública, Barcelona, España.

(3) The University of Texas School of Public Health. Houston, Estados Unidos.

(4) Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (IDAEA), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Barcelona.

(5) Institut Català d'Avaluacions Mèdiques. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya

(6) Inspección de Servicios Sanitarios. Servicio Andaluz de Salud. Junta de Andalucía.

(7) Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Jaén.

RESUMEN

Fundamentos: La gripe estacional es una causa frecuente de episodios de incapacidad temporal por contingencia común (ITcc). En este estudio se valora el impacto laboral de la gripe pandémica (H1N1) 2009 en Andalucía y Cataluña durante el periodo 2007-2009.

Métodos: Estudio de series temporales de los casos de ITcc por gripe, según edad y sexo. Se compararon los nuevos casos de ITcc por gripe en un primer periodo epidémico (de 01/01/2007 hasta 30/09/2009) y un segundo periodo pandémico (tres últimos meses de 2009). Se calculó el número semanal de nuevos casos de ITcc por gripe, representándose gráficamente los valores mínimo, mediano y máximo de los casos notificados durante el periodo epidémico y el pandémico.

Resultados: Al contrario de lo esperado, las mujeres presentaron 52,2% en Cataluña y 49,7% en Andalucía de nuevos casos de ITcc por gripe durante el periodo pandémico. Durante ambos periodos, el grupo de edad de 25 a 34 años presentó mayor número de casos tanto en Cataluña (37.439 en el periodo epidémico y 15.379 en el pandémico) como en Andalucía (periodo epidémico 20.465 y periodo pandémico 9.630). La llegada de la pandemia se situó alrededor del mes de noviembre (aproximadamente 10.000 casos en Cataluña y 5.000 casos en Andalucía), produciéndose un importante aumento de casos respecto a la mediana del periodo epidémico.

Conclusiones: La aparición de la pandemia de gripe produjo un incremento importante de casos de ITcc, algo superior en Cataluña que en Andalucía, adelantándose su acmé a noviembre, especialmente en las mujeres de las dos Comunidades Autónomas.

Palabras clave: Gripe. Salud laboral. Pandemias. Incapacidad temporal.

ABSTRACT**Comparisson in Andalusia and Catalonia of Sickness Absence because of Influenza(H1N1)2009**

Background: This study compared surveillance of cases of sickness absence due to illness caused by influenza and reported in Andalusia and Catalonia in the period 2007-2009.

Methods: A time series of incident cases of sickness absence due to influenza, by sex and age, in which episodes in Andalusia and Catalonia in a previous epidemic period (from 01/01/2007 through 30/09/2009) were compared to the pandemic period (last three months of 2009). The weekly number of new cases of sickness absence due to influenza was calculated, and the minimum, median and maximum values were plotted for each of these two periods.

Results: Unexpectedly, women had a higher proportion of new cases of sickness absence due to influenza during the pandemic period (52.2% in Catalonia and 49.7% in Andalusia). During both periods the 25 to 34 year old age group had a higher number of new cases of sickness absence both in Catalonia (37.439 in the epidemic period and 15.379 in the pandemic) and Andalusia (20.465 epidemic period and 9.630 pandemic period). The arrival of the pandemic was around November (approximately 10.000 cases in Catalonia and 5.000 cases in Andalusia), resulting in a significant increase of cases in contrast to the median of the epidemic period.

Conclusions: During the 2009 pandemic, there was an increase in new cases of sickness absence due to influenza, somewhat greater in Catalonia than Andalusia, with an earlier peak in November, especially among women in these two autonomous communities.

Keywords: Human influenza. Occupational health. Pandemics.

Correspondencia:

Fernando G Benavides

CiSAL – Universitat Pompeu Fabra. PRBB

C/Doctor Aiguader, 88. 08003 Barcelona

Correo electrónico: fernando.benavides@upf.edu

INTRODUCCIÓN

Desde la declaración por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de la aparición de un nuevo virus en abril de 2009, la gripe pandémica (H1N1) 2009 ha sido objeto de especial atención por parte de las autoridades sanitarias nacionales e internacionales. En España existe un sistema de vigilancia de la gripe en el que participan las Comunidades Autónomas, que permite conocer las características virológicas y epidemiológicas de la epidemia de gripe cada temporada¹⁻³.

Dada su gran transmisibilidad y elevada morbilidad, la gripe tiene repercusión laboral que altera el funcionamiento de las empresas^{4,5} durante cada periodo epidémico, incrementando el número de casos de incapacidad temporal por enfermedad común (ITcc). La ITcc es una prestación social que comporta un subsidio de al menos el 60% de la base reguladora del trabajador, y que es abonada por la empresa entre el cuarto y decimoquinto día, y a partir del decimosexto día por la entidad gestora de las contingencias profesionales (Instituto Nacional de la Seguridad Social o Mutua patronal).

Entre las medidas adoptadas para disminuir el impacto durante la pandemia de gripe (H1N1) 2009, las autoridades sanitarias, junto a la Seguridad Social y los agentes sociales, adoptaron diversas medidas preventivas de actuación para empresas y centros de trabajo, en las que se incluyó que el trabajador podía solicitar una ITcc ante la sospecha de un proceso gripal⁶⁻⁸. El estudio de la ITcc por gripe constituye una oportunidad para caracterizar el impacto laboral de la pandemia de gripe (H1N1) 2009 y valorar las medidas preventivas adoptadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio se analizan las series temporales de los casos nuevos de ITcc ocurridos en las poblaciones de Andalucía y de

Cataluña, certificadas por los médicos de atención primaria en ambas Comunidades Autónomas y registradas por el Institut Català d'Avaluacions Mèdiques (ICAM) en Cataluña y por la Inspección de Servicios Sanitarios del Servicio Andaluz de Salud en Andalucía. Ambas entidades proporcionaron los datos anónimos de todos los casos de ITcc notificados durante el periodo 2007-2009 con diagnóstico médico de gripe (487-488 CIE-9 o J09-J11 CIE-10), incluyendo edad, sexo y la fecha de inicio del caso.

En un primer análisis se obtuvo el número de nuevos casos de ITcc por gripe notificados en cada Comunidad Autónoma, según edad y sexo, comparando los ocurridos en un primer periodo o epidémico, desde 1 de enero de 2007 a 30 de septiembre de 2009, con los del segundo periodo o pandémico, que incluyó los tres últimos meses del 2009. En un segundo análisis se calculó el número semanal de nuevos casos de ITcc por gripe según edad y sexo, representándose gráficamente los valores mínimo, mediano y máximo de los casos notificados durante el periodo epidémico, junto a los nuevos casos de gripe que se notificaron durante el periodo pandémico.

RESULTADOS

Durante el periodo epidémico se notificaron 107.227 casos de ITcc por gripe en Cataluña y 65.080 casos en Andalucía. Durante el periodo pandémico se notificaron 45.429 en Cataluña y 29.350 en Andalucía (tabla 1). Los hombres fueron los que presentan mayor número de casos de gripe durante el periodo epidémico, tanto en Cataluña, 57.761 casos (53,9%), como en Andalucía, 35.397 casos (54,4%), pasando a ser las mujeres de ambas comunidades las que presentaron mayor número de casos en el periodo pandémico, 23.736 casos en Cataluña y 14.581 casos en Andalucía (52,2% y 49,7%, respectivamente). Por grupos de edad se observó que el de 25 a 34 años, seguido del grupo de 35 a 44 años, fueron los

Tabla 1
Distribución de los casos de ITcc por gripe notificados entre 2007-2009, en Cataluña y Andalucía durante los periodos epidémico y pandémico

| | Periodo epidémico (01/01/07 - 30/09/09) | | | | Periodo pandémico (01/10/09 - 31/12/09) | | | | |
|--------------|---|--------------|---------------|--------------|---|--------------|---------------|--------------|--|
| | Cataluña | | Andalucía | | Cataluña | | Andalucía | | |
| | Episodios | % | Episodios | % | Episodios | % | Episodios | % | |
| Sexo | | | | | | | | | |
| Hombre | 57.761 | 53,9 | 35.397 | 54,4 | 21.693 | 47,8 | 14.275 | 48,6 | |
| Mujer | 49.466 | 46,1 | 28.578 | 43,9 | 23.736 | 52,2 | 14.581 | 49,7 | |
| No consta | - | - | 1.105 | 1,7 | - | - | 494 | 1,7 | |
| Edad | | | | | | | | | |
| <25 | 13.756 | 12,8 | 4.220 | 6,5 | 5.826 | 12,8 | 2.824 | 9,6 | |
| 25-34 | 37.439 | 34,9 | 20.465 | 31,4 | 15.379 | 33,9 | 9.630 | 32,8 | |
| 35-44 | 29.133 | 27,2 | 19.203 | 29,5 | 13.962 | 30,7 | 8.833 | 30,1 | |
| 45-54 | 18.716 | 17,5 | 13.673 | 21,0 | 7.752 | 17,1 | 5.739 | 19,6 | |
| 55-64 | 8.039 | 7,5 | 5.983 | 9,2 | 2.468 | 5,4 | 1.743 | 5,9 | |
| >64 | 144 | 0,1 | 571 | 0,9 | 42 | 0,1 | 59 | 0,2 | |
| No consta | - | - | 965 | 1,5 | - | - | 522 | 1,8 | |
| Total | 107.227 | 100,0 | 65.080 | 100,0 | 45.429 | 100,0 | 29.350 | 100,0 | |

Figura 1
Frecuencia semanal de los casos de ITcc ocurridos entre 2007-2009 en Cataluña por gripe, valores mínimo, mediano y máximo en el periodo epidémico y número de nuevos casos en el periodo pandémico

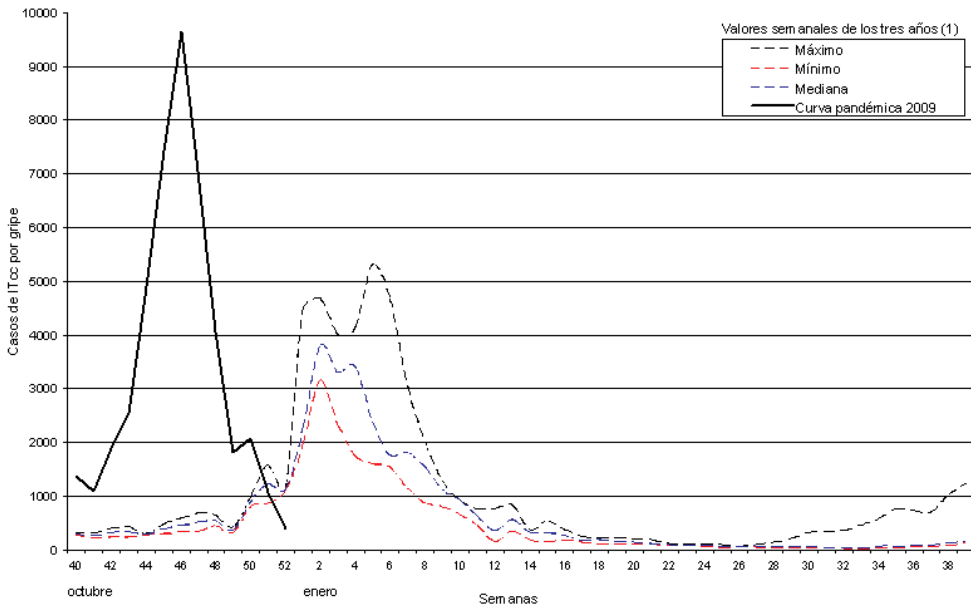
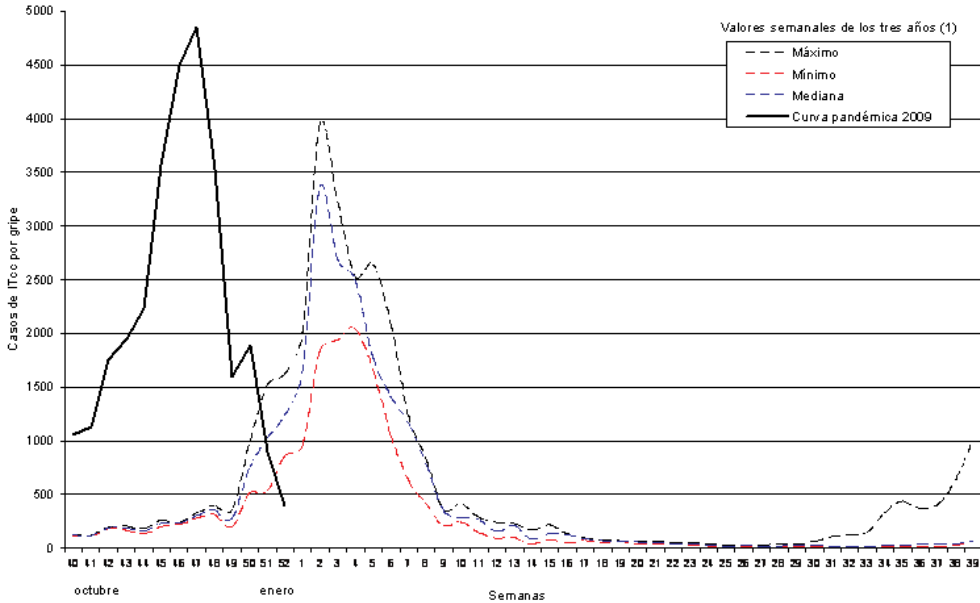


Figura 2

Frecuencia semanal de los casos de ITcc ocurridos entre 2007-2009 en Andalucía por gripe, valores mínimo, mediano y máximo en el periodo epidémico y número de nuevos casos en el periodo pandémico



grupos que en ambas comunidades presentaron mayor número de casos de ITcc, tanto en el periodo epidémico (37.439 (34,9%) y 20.465 (31,4%) casos para el grupo de 25 a 34 años en Cataluña y Andalucía respectivamente; 29.133 (27,2%) y 19.203 (29,5%) casos para el grupo de 35 a 44 años en Cataluña y Andalucía respectivamente) como en el pandémico (15.379 (33,9%) y 9.630 (32,8%) casos para el grupo de 25 a 34 años en Cataluña y Andalucía respectivamente; 13.962 (30,7%) y 8.833 (30,1%) casos para el grupo de 35 a 44 años en Cataluña y Andalucía respectivamente) (tabla 1).

Al representar gráficamente la frecuencia semanal de los casos de ITcc por gripe se pudo apreciar como en Cataluña se produjo un aumento de su número por encima de la mediana alrededor del mes de noviembre, durante el periodo pandémico, llegando casi a alcanzar los 10.000 casos, cuando la mediana del periodo epidémico no llegó a superar los 4.000 casos alrededor de los meses de enero y febrero (figura 1). En Andalucía también se pudo observar un aumento del

número de casos de ITcc por gripe durante el mes de noviembre de 2009 con la aparición de la nueva pandemia, alrededor de 5.000 casos, frente a los 3.500 notificados en los meses de enero y febrero del periodo epidémico (figura 2).

DISCUSIÓN

Coincidiendo con los sistemas tradicionales de vigilancia de gripe^{9,10}, los resultados de nuestro estudio muestran un importante aumento del número de casos de ITcc por gripe, especialmente en las mujeres, tanto en Andalucía como Cataluña; adelantándose el acmé de la pandemia al mes de noviembre. Este incremento de casos puede ser explicado por varias hipótesis, no mutuamente excluyentes. En primer lugar, por la circulación del nuevo virus de la gripe (H1N1) 2009 frente al que la mayoría de las personas eran susceptibles, especialmente los adultos jóvenes¹¹. Como segunda causa que ha podido contribuir a este incremento de casos de ITcc por gripe hemos de tener en cuenta el efecto de las medidas preventivas recomen-

dadas por las autoridades sanitarias, dirigidas de manera especial a actividades educativas, sociales y sanitarias, bien por una mayor posibilidad de contagiar a otras personas o bien por su riesgo de exposición a casos contagiosos, recomendando iniciar una baja por ITcc en caso de sospecha de gripe. De hecho, en estas actividades educativas, sanitarias y sociales observamos un mayor incremento de casos en Cataluña¹². Por último, una tercera hipótesis que podría explicar en parte el incremento de casos, y que no podemos descartar, sería el uso “inapropiado” de la ITcc por gripe para cuidar a las personas dependientes que sí padecían la enfermedad, principalmente niños entre 5 y 14 años altamente susceptibles¹³. Un hecho que, de haberse producido, también contribuiría a explicar el cambio de perfil de sexo de la ITcc por gripe, que durante el periodo pandémico se hizo más frecuente en las mujeres, ya que son las mujeres las que asumen mayoritariamente el cuidado de las personas dependientes¹⁴. También hemos de considerar en este cambio del patrón de género de la ITcc por gripe el hecho que los sectores de actividad económica con mayor número de casos en la pandemia, educación, sanidad y servicios sociales, son sectores con una elevada proporción de mujeres.

Entre las fortalezas de este estudio hay que remarcar el hecho que los casos de gripe proceden de registros exhaustivos de los casos de ITcc durante tres años certificados por los médicos de atención primaria de Andalucía y Cataluña. En el caso de Cataluña esta cifra es de aproximadamente un millón de episodios de ITcc anuales, con una cumplimentación del diagnóstico de casi el 100%¹⁵. Por el contrario, entre las limitaciones hay que señalar que hemos asumido que todos los casos de gripe ocurridos después del 1 de octubre de 2009 fueron de gripe (H1N1) 2009, algo que no está confirmado, si bien los estudios virológicos indican que durante la pandemia el nuevo virus desplazó casi completamente a los virus estacionales¹⁶. Igualmente hay que preguntarse por la fiabi-

lidad del diagnóstico médico de la ITcc en general, y por el de gripe en particular, la cual es poco conocida¹⁷.

Otra fortaleza de este estudio es que se comparan dos Comunidades Autónomas, observando un patrón similar en cuanto a género y estacionalidad, pero siendo la diferencia entre el periodo epidémico y pandémico menor en Andalucía (unos 1.500 casos) que en Cataluña (unos 6.000 casos). Varias son las hipótesis que podrían explicar esta diferencia: 1) hay un diferente uso de la ITcc por sospecha de gripe 2) hay un diferente uso “inapropiado” de la ITcc y 3) hay un diferente porcentaje de casos de ITcc sin diagnóstico. Hipótesis que deben ser confirmadas o rechazadas en estudios futuros, en los que sería deseable poder incluir otras Comunidades Autónomas.

Teniendo en cuenta estas limitaciones y fortalezas, los resultados de este estudio permiten extraer algunas conclusiones preliminares. En primer lugar, la riqueza de la información proporcionada por los sistemas de gestión de la ITcc permite aconsejar su utilización para la vigilancia epidemiológica de la gripe en la población activa ocupada. En segundo lugar, estos resultados pueden ser útiles para evaluar las medidas adoptadas por las diferentes administraciones¹⁸, especialmente las recomendaciones para preparar los planes de empresas y centros de trabajo, entre las que habría que insistir en la importancia de la vacunación, sobre todo en los trabajadores de educación, sanidad y servicios sociales, donde la cobertura vacunal ha sido muy baja y algo tardía^{19,20}, a pesar de su demostrada efectividad²¹. Finalmente, a fin de clarificar la finalidad de la prestación de la ITcc de otras posibles usos sociales, como el cuidado de las personas dependientes, podría ser oportuno crear otro tipo de prestación social para ayudar a resolver las situaciones de cuidados de hijos y otras personas dependientes en el caso que el resto de la familia trabaje, evitando así el uso “inapropiado” de la ITcc.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ministerio de Sanidad y Política Social. Anexo I: Mantenimiento de la vigilancia de gripe estacional a través del sistema de vigilancia de gripe en España. Disponible en: http://www.isciii.es/htdocs/pdf/Protocolo_Mantenimiento_vigilancia_gripe_SVGE.pdf. [Acceso el 05 de octubre de 2010].
- 2.- Generalitat de Catalunya. Pla d'informació de les infeccions respiratòries agudes a Catalunya (PIDIRAC) 2009-2010. Disponible en: http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir3157/pla_pidirac.pdf. [Acceso el 05 de octubre de 2010].
- 3.- Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Boletín 11: Novedades en la información sobre la gripe A/H1N1 para los profesionales de la sanidad pública andaluza. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal/documentosacc.asp?pagina=gr_actualidad1_b5. [Acceso el 05 de octubre de 2010].
- 4.- U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) guidance for businesses and employers to plan and respond to the 2009-2010 influenza season. Disponible en: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/business/guidance/>. [Citado el 05 de octubre de 2010].
- 5.- U.S. Department of Labor. Occupational Safety and Health Administration. Federal guidelines encourage employers to plan now for upcoming influenza season. Disponible en: http://www.dhs.gov/ynews/releases/pr_1250698238233.shtm. [Citado el 05 de octubre de 2010].
- 6.- Ministerio de Sanidad y Política Social. Guía para la elaboración del plan de actuación de las empresas o centros de trabajo frente a las emergencias. Disponible en: <http://www.msps.es/servCiudadanos/alertas/pdf/guiaPlanActuacionEmpresas.pdf>. [Citado el 05 de octubre de 2010].
- 7.- Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Preparación y respuesta ante la pandemia de gripe. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salut/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_6_gripe_A_profesional/ProtocoloARGripe_sep.pdf. [Citado el 05 de octubre de 2010].
- 8.- Generalitat de Catalunya. Departament de Treball. Recomanacions a les empreses per a l'elaboració del pla d'actuació davant el virus de la grip A (H1N1) 2009. Disponible en: http://www20.gencat.cat/docs/treball/09%20-%20Seguretat%20i%20salut%20laboral/Documents/Organitzacio%20i%20gestio%20activitat%20preventiva/Arxius/PDF%20Recomanacions_Empreses_Cat_Act_17No v.pdf. [Citado el 05 de octubre de 2010].
- 9.- Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Boletín 11: Novedades en la información sobre la gripe A/H1N1 para los profesionales de la sanidad pública andaluza. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/profesionales/boletin/default.asp?boletin=20091104_11. [Citado el 05 de octubre de 2010].
- 10.- Generalitat de Catalunya. Pla d'informació de les infeccions respiratòries agudes a Catalunya. Temporada gripal 2009-2010. Fullinformatiu núm. 18 (11.02.10). Disponible en: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2097/spfi.pdf>. [Citado el 05 de octubre de 2010].
- 11.- Yang Y, Sugimoto JD, Halloran ME, Basta NE, Chao DL, Matrajt L, et al. The transmissibility and control of pandemic influenza A (H1N1) virus. *Science*. 2009;326(5953):729-33.
- 12.- Alberti C, Orriols R, Manzanera R, Jardí J. Gripe y otras infecciones respiratorias agudas en la población trabajadora. Impacto del brote de gripe A (H1N1). *Arch Bronconeumol*. 2010; 46:634-9.
- 13.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infections-Chicago, Illinois, April-July 2009. *MMWR*. 2009;58(33):913-8.
- 14.- Artazcoz L, Artieda L, Borrell C, Cortès I, Benach J, García V. Combining job and family demands and being healthy: what are the differences between men and women? *Eur J Public Health*. 2004; 14(1):43-8.
- 15.- Torá Rocamora I, Martínez Martínez JM, Delclos Clanchet J, Jardí Lliberia J, Alberti Casas C, Serra Pujadas C, et al. Duración de la incapacidad temporal por contingencia común por regiones sanitarias en Cataluña. *Rev Esp Salud Publica*. 2010; 84(1):61-9.
- 16.- Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. Sistema de Vigilancia de Gripe. Vigilancia de la gripe en España. Evolución de la gripe pandémica por AnH1N1. (Desde la semana 20/2009 hasta la semana 20/2010). Disponible en: http://www.isciii.es/htdocs/pdf/Vigilancia_de_la_gripe_en_Espana_Evolucion_de_la_pandemia_por_AnH1N1_Temporada_2009-2010.pdf. [Citado el 05 de octubre de 2010].
- 17.- Castejón J, Benavides FG, Gimeno D, Company A, Fàbrega O, Funes J. Calidad del diagnóstico médico en la incapacidad temporal por contingencia común. *Aten Primaria*. 2006; 37(3):142-7.
- 18.- Segura A. ¿Qué se puede aprender de la gestión de la gripe pandémica? *Gac Sanit*. 2010; 24: 269-271.

- 19.- Lam PP, Chambers LW, MacDougall DM, McCarthy AE. Seasonal influenza vaccination campaigns for health care personnel: systematic review. *CMAJ*. 2010;182(12):E542-8.
- 20.- Pérez-Rubio A, Eiros Bouza JM, Castrodeza Sanz JJ. Grupo de trabajo Gripe A H1N1 nv. Evaluación de la vacuna de la gripe H1N1 en Castilla y León (España). *Med Clin (Barc)*. 2010; 135: 543-5.
- 21.- Puig-Barberà J, Arnedo-Pena A, Pardo-Serrano F, Tirado-Balaguer MD, Pérez-Vilar S, Silvestre-Silvestre E et al. The Members of the Surveillance and Vaccine Evaluation Group during the autumn 2009 H1N1 pandemic wave in Castellón, Spain. Effectiveness of seasonal 2008-2009, 2009-2010 and pandemic vaccines, to prevent influenza hospitalizations during the autumn 2009 influenza pandemic wave in Castellón, Spain. A test-negative, hospital-based, case-control study. *Vaccine*. 2010 Nov 3;28(47):7460-7.

ORIGINAL BREVE

BROTOS ESCOLARES DE GRIPE (H1N1)2009 EN CATALUÑA (*)

Nuria Torner (1,2), Maite Morteruel (2), Ana Martínez (1) y Pere Godoy (1,2).

(1) Departamento de Salud. Generalitat de Cataluña.

(2) CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

RESUMEN

Fundamento: A pesar de los avances en el conocimiento del virus de la gripe (H1N1) 2009, la eficacia de su transmisión entre contactos, así como la eficacia de las intervenciones no farmacológicas es poco conocida. El objetivo de este trabajo es caracterizar la ocurrencia de brotes confirmados de virus (H1N1) 2009 en Cataluña en el ámbito escolar durante el período pandémico y evaluar las actuaciones llevadas a cabo para su control.

Métodos: Se estudió la incidencia de brotes de VGA(H1N1)2009 de mayo a diciembre 2009. Se calcularon las tasas de ataque en función de emisión de recomendaciones preventivas y ejecución de intervenciones. La asociación entre variables se calculó mediante χ^2 , comparación de medias mediante t-Student y comparación de proporciones mediante estadístico z, estableciendo el grado de significación estadística en $\alpha=0,05$.

Resultados: En total se notificaron 238 brotes. La TA global fue del 15,5%. Del total de brotes sólo se conoce la tasa de ataque de 173 (72,7%), de los cuales 142 (82,1%; $p<0,001$) tuvieron una TA inferior al 25%. El principal ámbito de transmisión fue el escolar, donde se produjeron 209 (88%; $p<0,001$) brotes, de los cuales 187 (78,6%; $p<0,001$) correspondían a centros educativos. La duración media de los brotes fue significativamente menor en función de la emisión de recomendaciones ($p=0,04$).

Conclusiones: El estudio de los brotes de gripe A/H1N1 2009 permite evidenciar que la adopción de medidas preventivas y de higiene es de vital importancia para el control de la transmisión en centros educativos.

Palabras clave: Brote epidémico. Pandemias. Gripe.

ABSTRACT

Influenza (H1N1) 2009 Outbreaks in Educational Settings. Catalonia

Background: In spite of the advances in the knowledge of the influenza A(H1N1)2009 virus the efficiency of its transmission among close contacts, and the efficiency of non pharmacological interventions to reduce the attack rates AR is not well known. The goal of this study is to characterize the occurrence of confirmed influenza A(H1N1)2009 virus outbreaks in school settings in Catalonia during the pandemic period and to assess the effectiveness of interventions carried out for their control.

Methods: Incidence of A(H1N1)2009 outbreaks reported from may to December 2009 and their attack rates were calculated whether preventive recommendations were issued and interventions implemented. Variable associations were calculated by χ^2 test, means were compared by t-Student and proportions by the statistic z, statistical significance was established at $\alpha=0,05$.

Results: In total 238 outbreaks were notified. The global attack rate was 15.5%. The AR was only available for 173 (72.7%) outbreaks, of which, 142 (82.1%; $p<0.001$) had an AR below 25%. The main area of transmission was the school, where 209 outbreaks occurred (88%; $p<0.001$), of which 187 (78.6%; $p<0.001$) corresponded to elementary-high school educational centers. There was significantly shorter mean duration of outbreaks depending on the emission of recommendations ($p=0.04$).

Conclusions: The assessment of influenza A(H1N1)2009 outbreaks presents supporting evidence of preventive measures and hygiene in the control of transmission in school settings.

Keywords: Outbreak. Pandemics. Human influenza.

Correspondencia:

Nuria Torner Gracia
Roc Boronat 81-95
Barcelona 08005
nuria.torner@gencat.cat

INTRODUCCIÓN

Tras la aparición del virus pandémico (H1N1)2009 en Méjico en abril de 2009 y su posterior difusión hasta llegar a nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) decretó primero fase 5, que comportó la identificación y confirmación de todos los casos sospechosos, administrando tratamiento antiviral y profilaxis con antivirales a los contactos cercanos con el objetivo de contener la epidemia. Seguidamente en junio de 2009, la OMS decretó fase 6 de alerta pandémica. Durante el período pandémico se produjo una activación de todos los mecanismos de intervención de Salud Pública existentes, tanto farmacológicos, no farmacológicos o de distanciamiento social para mitigar al máximo su impacto. La existencia de planes de preparación para responder a una posible pandemia de gripe aviar fueron la base para establecer dichas actuaciones en España¹, Cataluña² y en la mayoría de países³⁻⁵.

A pesar de los avances en el conocimiento del virus de la gripe (H1N1) 2009 se conoce poco acerca de la eficacia de su transmisión entre contactos cercanos como convivientes, contactos laborales y escolares así como de la eficacia de las intervenciones no farmacológicas para disminuir las tasas de ataque en dichos ámbitos. Algunos estudios con modelos virtuales (modelos matemáticos: determinísticos, estocásticos e individuales) han aportado cierta información al respecto, sin embargo la presente pandemia ha ofrecido la oportunidad para aprovechar los conocimientos adquiridos a raíz de la respuesta actual⁶.

Ya en fase 6, el 31 de julio se formalizó el protocolo de actuación frente a agrupaciones de casos donde se estableció la investigación de los brotes que requirieran adoptar alguna medida de intervención y aquellos que pudieran generar alarma social⁷. La prevención de la gripe en los niños resulta en una disminución de la misma en todos los grupos

de edad en la comunidad⁸ y se ha visto que el cierre de las escuelas tiene como resultado una menor incidencia de IRA en niños⁹, así como la prevención de la gripe en guarderías tiene como consecuencia una disminución en la tasa de gripe entre los contactos familiares convivientes¹⁰. Heymann et al. evaluaron el efecto del cierre de escuelas sobre las IRAs en niños entre 6-12 años y su impacto en los servicios sanitarios. Vieron que durante dicho período disminuyeron de manera significativa entre un 40 y un 25% los diagnósticos, las visitas y las urgencias, así como la dispensación de medicamentos, poniendo de relieve la importancia de la transmisión en este ámbito⁹.

Es importante destacar que la densidad social de los niños en las escuelas es mucho mayor que en el domicilio y que en el ámbito laboral¹¹. Este dato es relevante a la hora de considerar las recomendaciones para evitar el contagio e intervenciones a llevar a cabo en los centros educativos durante una pandemia.

Al inicio del curso escolar la red de vigilancia centinela de la gripe de Cataluña (Pla d'Informació Diaria de les Infeccions Respiratòries Agudes de Catalunya PIDIRAC) que como el resto de las redes centinela del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España (SVGE) había seguido con su actividad de forma continuada una vez finalizada la temporada estacional 2008-2009, evidenció que la tasa de incidencia (TI) global se encontraba en ese momento (semanas 37-38 correspondientes al período del 4-18 de Septiembre) cercana al umbral epidémico establecido para la temporada (100 /100.00 habitantes).

En EEUU por ejemplo, donde el curso escolar empieza unas semanas antes que en España, se vio que coincidía con el inicio de la ola pandémica de otoño, observándose que un porcentaje elevado de visitas por SG se produjo a los 14 días de iniciado el curso. Este resultado aporta una evidencia clara

para poder afirmar que la transmisión en el ámbito escolar cataliza la transmisión a nivel comunitario¹². A partir de 2-3 semanas posteriores al inicio de la actividad escolar se observó un rápido incremento en las tasas de incidencia globales pero especialmente entre los grupos de edad de 5-14 años y de 0-4 años respectivamente, llegando la tasa máxima en las semanas posteriores, con un pico en la semana 46 con una TI en los escolares de 1200/100.000¹³.

Ya desde primeros de septiembre se había elaborado un protocolo conjunto con el Departament d'Educació en el cual se daban las recomendaciones pertinentes para mitigar en todo lo posible el efecto de la pandemia en los centros educativos. Dicho protocolo se actualizó a finales de octubre¹⁴.

El objetivo de este trabajo es describir las características y distribución según los ámbitos de transmisión de los brotes de gripe (H1N1) 2009 en la comunidad de Cataluña durante el periodo entre el 1 de mayo y el 30 de noviembre del 2009 y determinar el efecto de las actuaciones no farmacológicas especialmente en el entorno escolar para el control de dichos brotes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de los brotes de gripe (H1N1) 2009 ocurridos en la comunidad de Cataluña durante el periodo de estudio (de mayo a diciembre de 2009). Las variables estudiadas fueron número de afectados, número de expuestos, fecha de inicio del primer caso, fecha de inicio del último caso, ámbito donde ocurre el brote, emisión de recomendaciones (variable dicotómica). La información se obtuvo a partir de los informes enviados por las distintas unidades de vigilancia epidemiológica. Se estudió la incidencia de los brotes de gripe (H1N1) 2009 por ámbitos de transmisión y evolución temporal durante el periodo de estudio. Se calcularon las tasas de ataque en función del ámbito, emisión de recomendaciones

preventivas y ejecución de intervenciones. Se define como brote o agrupación de casos la aparición de tres o más personas que presenten enfermedad respiratoria aguda con fiebre de 38 °C o dos personas o más que han muerto por enfermedad respiratoria aguda de causa desconocida y que se detecta con inicio de síntomas en un periodo de 14 días y en un colectivo específico (instituciones, centros docentes u otros). Las recomendaciones emitidas se encuentran descritas en el anexo.

Los brotes notificados por las unidades de vigilancia epidemiológica inicialmente se reportaron al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) mediante el formulario preparado especialmente para ello. La información recogida era información agregada básica por lo que no se dispuso de información detallada acerca de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas ni sobre su cumplimiento. En una segunda fase se recogieron las notificaciones en base al absentismo escolar e información complementaria sobre recomendaciones e intervenciones. La asociación entre variables se calculó mediante la prueba de χ^2 , comparación de medias mediante t-Student y comparación de proporciones mediante estadístico z, estableciendo el grado de significación estadística en $\alpha=0,05$.

RESULTADOS

En total se notificaron 238 brotes con 9.309 casos distribuidos en un 85 % entre los meses de octubre y noviembre (figura 1). La tasa de ataque global fue del 15,5%. Del total de brotes sólo se conoce la tasa de ataque de 173 (72,7%), de los cuales 142 (82,1%; $p<0,001$) tuvieron una tasa de ataque inferior al 20%. La tasa de ataque global en ámbito escolar (15,8%) fue más baja que en el conjunto de brotes ocurridos en ámbito no escolar [OR: 2,02 (IC 95%:1,75-2,32) $p<0,001$] (tabla 1). El principal ámbito de transmisión fue el escolar, donde se produjeron 209 (88%; $p<0,001$)

Figura 1
Distribución de los brotes de gripe (H1N1) 2009 en Cataluña

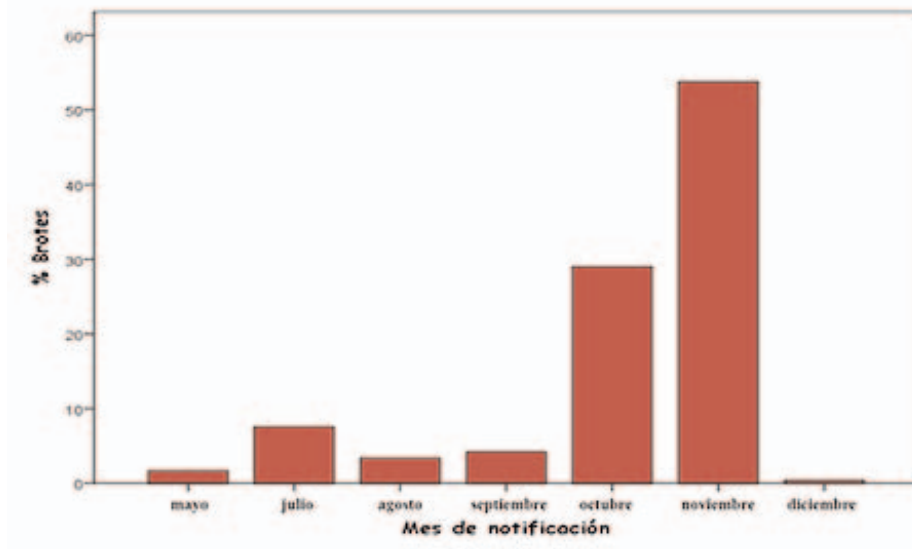


Tabla 1
Tasas de ataque de los brotes de gripe pandémica (H1N1) 2009 según ámbito de transmisión

| Ámbito | Expuestos | Afectados | Tasa ataque (%) | OR (IC 95%) |
|----------------|---------------|--------------|-----------------|--------------------------|
| Escolar | 57.468 | 9.095 | 15,8 | 2,02 (1,76-2,33)* |
| Institucional | 965 | 81 | 8,1 | 0,53 (0,42-0,67)* |
| Sociosanitario | 410 | 40 | 10,0 | 0,62 (0,45-0,85)* |
| Viajes | 1.283 | 81 | 6,0 | 0,40 (0,32-0,50)* |
| Ocio | 65 | 10 | 15,0 | 0,97 (0,50-1,89) |
| Otros | 9 | 2 | 22,0 | 1,40 (0,30-6,50)* |
| Total | 60.200 | 9.309 | 15,5 | |

brotes, de los cuales 187 (89,5%; $p < 0,001$) correspondían a los centros educativos de base; 5(2,4%) a centros de educación especial; 10(4,8%) tuvieron lugar en casas de colonias, 6(2,9%) en guarderías y 1(0,5%) en centros de formación profesional.

La emisión de recomendaciones de medidas preventivas se dio en mayor medida en el ámbito escolar (50,2% vs 24,1%), encontrándose diferencias significativas respecto al resto de ámbitos ($p = 0,01$).

La duración media de los brotes fue significativamente menor en los que consta que se emitieron recomendaciones ($p=0,04$), pero no se observó ninguna diferencia por ámbito del brote. Sólo se tuvo información acerca de la duración real del brote en 23 brotes escolares. Dentro del ámbito escolar se muestran diferencias significativas en la duración media de los brotes con emisión de recomendaciones ($p=0,01$) frente a los que no se dieron o en los cuales no consta que se hubieran emitido recomendaciones explícitamente (retraso en la notificación p.ej)

La tasa de ataque promedio de los brotes escolares según constase o no la ejecución de intervenciones/medidas preventivas es menor en los primeros (0,13 vs 0,16) aunque no muestra diferencia estadísticamente significativa ($p=0,06$).

DISCUSIÓN

La escuela es un entorno donde la transmisión de las infecciones, especialmente las infecciones que se transmiten por vía aérea, es intensa. El papel de los niños y la escuela como difusores de la gripe en la comunidad es evidente y ha sido evidenciado por distintos autores anteriormente¹⁵. En este estudio la tasa de ataque global en ámbito escolar fue más baja que en el conjunto de brotes ocurridos en ámbito no escolar, hecho que pudiera parecer contradictorio de no ser porque durante el período pandémico fue precisamente en este ámbito donde la emisión de recomendaciones de medidas preventivas se dio en mayor medida de forma significativa respecto al resto de ámbitos ($p=0,01$).

La distribución regular de los brotes en las primeras 21 semanas corresponde a los meses de verano, en los cuales las condiciones climáticas no favorecieron su propagación. Con la llegada del invierno y el inicio del año escolar -meses de octubre y noviembre- se observa el incremento de la frecuencia de brotes. Por las características de su población, los centros educativos son ámbitos con mayor riesgo de contagio de enfermedades aéreas y de contacto, tal como

hemos observado en este estudio. Conforme avanzó la pandemia, principalmente en el ámbito escolar, los brotes dejaron de confirmarse mediante prueba de laboratorio y pasaron a registrarse en función del número de ausencias.

El avance de la pandemia supuso un mayor conocimiento del comportamiento del virus y, a su vez, se pudo disponer de información ecológica mediante la notificación del absentismo escolar y sobre la mitigación obtenida mediante las intervenciones registradas. Sin embargo encontramos que la bibliografía disponible sobre TA en brotes escolares de gripe (H1N1) 2009 muestra resultados muy variables, así como de las intervenciones ejecutadas dependiendo del país donde se ha estudiado. Así, en Francia reportaron una tasa de ataque de hasta un 60% en el aula donde se produjo el primer caso y una TA global del 37%; se llevaron a cabo medidas farmacológicas con tratamiento de los casos y profilaxis de contactos con antivirales así como medidas de distanciamiento por cierre durante 7 días del complejo escolar^{16,17}. En el Reino Unido, Smith et al reportan una TA de tan sólo el 12% en la clase afectada inicialmente y un 5% global para el centro educativo, donde se llevo a cabo el cierre de la escuela durante 11 días así como medidas de tratamiento de casos y profilaxis con antivirales a contactos¹⁸, mientras que en otros centros se halló un TA global del 23% en la clase y del 11% global, con el mismo tipo de intervención que en el caso anterior pero con 7 días de cierre del centro¹⁹.

Este hecho, junto con el elevado porcentaje de casos asintomáticos que caracterizó la enfermedad, ha impedido obtener datos totales de población expuesta y afectada.

También debemos considerar la influencia de los medios de comunicación, que provocaron un exceso de sensibilización en la población y que pudo tener efectos tanto negativos como positivos en el control de la

enfermedad. La tasa de ataque global observada durante los brotes del período pandémico en Cataluña (15,5%) fue similar a la observada en la gripe estacional, aunque queda claro que las estrategias para mitigar la gravedad son prioritarias para la salud pública, especialmente en previsión de una posible pandemia futura con un índice de gravedad mayor que el que ha comportado la pandemia actual.

El estudio presenta ciertas limitaciones dada la escasa evidencia científica disponible sobre la efectividad de las medidas no farmacológicas en el ámbito comunitario frente a un virus pandémico. Tanto la menor tasa de ataque de los brotes en ámbito escolar como la escasa significación estadística en las diferencias de la duración y las tasas de ataque medias con la aplicación de recomendaciones e intervenciones podrían ser atribuibles a que los denominadores de la población escolar considerada como “expuesta” son mucho mayores en otros ámbitos.

El control de brotes de gripe H1N1(2009) debe basarse en dar continuidad a la promoción de medidas preventivas y de higiene que se ha llevado a cabo en los principales ámbitos de transmisión. Los medios de comunicación pueden jugar un papel decisivo de apoyo y colaboración en el control de la enfermedad.

La mayor emisión de recomendaciones en el ámbito escolar puede deberse a una mayor percepción del riesgo de transmisión en este ámbito ya que se conoce la elevada prevalencia de la enfermedad entre los niños de escuelas primarias, incluso con la gripe estacional.

En nuestro estudio se evidencia una menor duración de los brotes en este ámbito junto con la mayor emisión de recomendaciones ante una todavía escasa evidencia de la efectividad de las medidas no farmacológicas en el ámbito comunitario.

En conclusión, las intervenciones no farmacológicas pueden ser efectivas para mitigar el grado de transmisión del virus pandémico aunque su efectividad dependerá del grado de cumplimiento de las intervenciones. Cabe considerar la disrupción social y costes que puedan causar intervenciones como el cierre de centros escolares, especialmente teniendo en cuenta los criterios de gravedad de la situación pandémica. Se podría considerar el cierre individual de escuelas si existe una motivación por razones de salud pública como el caso de brotes con casos confirmados de gripe pandémica durante un período más prolongado (semanas) o si el absentismo escolar es tal que impacta de forma negativa en la operatividad funcional normal del centro²⁰. En cualquier caso, las recomendaciones higiénicas expuestas son prevalentes para cualquier tipo de prevención de transmisión de infección y por lo tanto deberán mantenerse en la fase post-pandémica.

AGRADECIMIENTOS

Grupo de Trabajo para el estudio de los brotes de Gripe (H1N1) 2009 en Cataluña: Josep Álvarez, Irene Barrabeig, Ariadna Rovira, Ignasi Parrón, Caritat Planas, Cesar Arias, Neus Camps, Nuria Follia, María Asunción Company, Pere Godoy, Miquel Alseda, Joan Torres, Antoni Artigues, Sofia Minguell, Pilar Jorgina Balaña, Maria Rosa Sala, Gloria Ferrús (Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya); del PIDIRAC de Catalunya (Red de médicos centinela); Servicio de Microbiología H Clínico de Barcelona (T Pumarola, MA Marcos, R Isanta, P de Molina, A Anton). Departamento d'Educació. Generalitat de Catalunya. Centro Nacional de Epidemiología (SVGE); Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad y Política Social. Vigilancia epidemiológica de casos humanos de infección por virus pandémico (H1N1) 2009. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/>. Citado el 15-09-2010.

2. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. Pla d'actuació a Catalunya enfront d'una infecció pel virus pandèmic (H1N1)2009. Disponible en: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/> . 15-09-2010
3. World Health Organization. Pandemic Influenza preparedness and response. A WHO guidance document. Disponible en: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/> 15-09-2010
4. Health Protection Agency. Pandemic influenza contingency plan. The HPA's strategic roles and actions for preparation and response to an influenza pandemic. Disponible en: <http://www.hpa.org.uk/> 01-09-2010
5. Centers for Disease Control and Prevention. Community Strategy for Pandemic Influenza Mitigation.. Disponible en: <http://www.flu.gov/> 01-09-2010
6. Chao DL, Halloran ME, Obenchain VJ, Longini IM, Jr. FluTE, a publicly available stochastic influenza epidemic simulation model. *PLoS Comput Biol* 2010;6(1):e1000656.
7. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. Actuació davant d'agrupacions de casos humans d'infecció pel nou virus de la grip A(H1N1). Disponible en: <http://www.gencat.cat/salut/> 01-09-2010
8. Monto AS, Davenport FM, Napier JA, Francis T, Jr. Effect of vaccination of a school-age population upon the course of an A2-Hong Kong influenza epidemic. *Bull World Health Organ.* 1969;41(3):537-42.
9. Heymann A, Chodick G, Reichman B, Kokia E, Laufer J. Influence of school closure on the incidence of viral respiratory diseases among children and on health care utilization. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(7):675-7.
10. Hurwitz ES, Haber M, Chang A, et al. Effectiveness of influenza vaccination of day care children in reducing influenza-related morbidity among household contacts. *JAMA.* 2000;284(13):1677-82.
11. US. Department of Energy. Buildings data Energy Book. Washington DC: Department of Energy; 2005.p.7-14.
12. Chao DL, Halloran ME, Longini IM, Jr. School opening dates predict pandemic influenza A(H1N1) outbreaks in the United States. *J Infect Dis.* 2010;202(6):877-80.
13. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. PIDIRAC Pla d'informació de les infeccions respiratòries agudes a Catalunya*. Temporada gripal 2009-2010 Full informatiu núm.33 (26.05.10). Disponible en: <http://www.gencat.cat/salut/> 26-05-2010
14. Departament de Salut, Departament d'Educació, Generalitat de Catalunya. recomanacions per afrontar el virus e la grip A en l'àmbit educatiu.. Disponible en: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/> 2009
15. Glass RJ, Glass LM, Beyeler WE. Local Mitigation Strategies for Pandemic Influenza. Alburquerque NM: Department of Homeland Security by the National Infrastructure Simulation and Analysis Center 2005; 7955J
16. Guinard A, Grout L, Durand C, Schwoebel V. Outbreak of influenza A(H1N1)v without travel history in a school in the Toulouse district, France, June 2009. *Euro Surveill.* 2009;14(27).
17. Carrillo-Santisteve P, Renard-Dubois S, Cheron G, et al. 2009 pandemic influenza A(H1N1) outbreak in a complex of schools in Paris, France, June 2009. *Euro Surveill.* 2010;15(25).
18. Smith A, Coles S, Johnson S, Saldana L, Ihekweazu C, O'Moore E. An outbreak of influenza A(H1N1)v in a boarding school in South East England, May-June 2009. *Euro Surveill.* 2009;14(27).
19. Health Protection Agency West Midlands H1N1v Investigation Team. Preliminary descriptive epidemiology of a large school outbreak of influenza A(H1N1)v in the West Midlands, United Kingdom, May 2009. *Euro Surveill.* 2009 ;14(27).
20. Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DS. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature.* 2006;442(7101):448-52.

ORIGINAL BREVE**IMPACTO DE LA VACUNACIÓN FRENTE A LA GRIPE (H1N1) 2009 EN NAVARRA: COMPARACIÓN DE DIFERENTES ESCENARIOS (*)**

Jesús Castilla, Marcela Guevara, Manuel García Cenoz, Fátima Irisarri, Maite Arriazu, Aurelio Barricarte, Red de Médicos Centinela y Red de Vigilancia Epidemiológica y Microbiológica de Gripe de Navarra.

Instituto de Salud Pública de Navarra, Pamplona.
CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

(*) Financiación: Esta actividad ha sido financiada parcialmente por el European Centre for Disease Prevention and Control (Proyecto I-MOVE), y el Instituto de Salud Carlos III (GR09/0028 y PS09/01179).

RESUMEN

Fundamento: En 2009 se realizó una campaña de vacunación específica frente a la gripe (H1N1) 2009. El objetivo de este trabajo es evaluar su impacto en Navarra.

Métodos: En la cohorte de población no institucionalizada de enfermos crónicos cubiertos por el Servicio Navarro de Salud (N=131.333), asumiendo una efectividad del 100% desde el octavo día tras la administración de la vacuna pandémica, estimamos su impacto en la prevención de casos y de hospitalizaciones por gripe (H1N1) 2009 entre las semanas 47/2009 y 3/2010.

Resultados: En las nueve semanas del estudio se diagnosticaron 973 casos de síndrome gripal (7 por 1000). El 28% fueron debidos a gripe (H1N1) 2009. Además hubo 14 personas hospitalizadas con confirmación virológica (11 por 100.000). Con una cobertura de vacuna del 19% (frente al 40% de la estacional) se logró prevenir el 7,7% de los casos y el 10,5% de las hospitalizaciones durante el periodo de estudio. Se administraron 1.092 dosis de vacuna pandémica por cada caso prevenido y 15.021 dosis por cada hospitalización evitada. Con una cobertura idéntica a la de la vacuna estacional se habría conseguido prevenir 16,2% de los casos y 22,2% de las hospitalizaciones. Si se hubiese duplicado esta cobertura y adelantado la campaña de vacunación dos semanas se habrían prevenido 70,7% de los casos y 68,0% de los ingresos, necesitando 261 dosis para prevenir un caso y 6206 dosis para evitar una hospitalización.

Conclusión: A pesar de la elevada efectividad de la vacuna su impacto en Navarra fue mínimo, debido a la baja cobertura y al inicio tardío de la campaña de vacunación.

Palabras clave: Gripe. Vacuna. Pandemia.

ABSTRACT**Impact of Vaccination against Influenza (H1N1) 2009 in Navarre: Comparison of Different Scenarios**

Background: A specific vaccination campaign against influenza A (H1N1) was conducted in 2009. We evaluated its impact in Navarre.

Methods: In the cohort of non-institutionalised population with chronic diseases covered by the Navarre Health Service (n=131,333), assuming 100% effectiveness from day 8 after administration of the pandemic vaccine, we estimated its impact on the prevention of influenza A(H1N1)2009 cases and hospitalisations between weeks 47/2009 and 3/2010.

Results: In the nine weeks of the study, 973 cases of influenza syndrome were diagnosed (7 per 1000); but only 28% were due to influenza A(H1N1)2009. In addition, there were 14 hospitalisations with virological confirmation (11 per 100,000). With 19% coverage with the pandemic vaccine (versus 40% with the seasonal vaccine), 7.7% of cases and 10.5% of hospitalisations were prevented during the study period. For each case prevented, 1092 doses of pandemic vaccine were administered, and for each hospitalisation avoided 15,021 doses were administered. If coverage had been the same as for the seasonal vaccine, it would have been possible to prevent 16.2% of cases and 22.2% of hospitalisations. If coverage had been double than for the seasonal vaccine and vaccination campaign had taken place two weeks earlier, it would have been possible to prevent 70.7% of cases and 68.0% of hospitalizations, with 261 doses needed to prevent one case and 6206 doses to avoid one hospitalisation.

Conclusion: Despite the high effectiveness of the vaccine, its impact in Navarre has been minimal due to low coverage and late initiation of the vaccination campaign.

Keywords: Human influenza. Vaccine. Pandemic.

Correspondencia:

Jesús Castilla. Instituto de Salud Pública
Leyre 15
31003 Pamplona
jcastile@navarra.es

INTRODUCCIÓN

En abril de 2009 se detectó por primera vez la afectación en humanos por el virus de la gripe (H1N1) 2009 de origen porcino¹ frente al cual la mayoría de la población carecía de defensas² y en poco tiempo se extendió por el mundo llevando a la Organización Mundial de la Salud a declarar la situación de pandemia¹. Para hacer frente a esta situación varios laboratorios fabricaron vacunas monovalentes específicas frente al virus (H1N1) 2009. La mayoría de las vacunas incluyeron adyuvante para mejorar la respuesta inmune y poder reducir la dosis.

Varios ensayos clínicos demostraron que dicha vacuna producía niveles protectores de anticuerpos en la mayoría de los sujetos vacunados³⁻⁹. Algunos estudios han descrito posteriormente una efectividad muy elevada¹⁰. En España la campaña de vacunación frente a la gripe (H1N1) 2009 se inició oficialmente el día 16 de noviembre de 2009, cuando la onda de gripe pandémica se encontraba muy avanzada¹¹.

El objetivo de nuestro estudio fue cuantificar el impacto que consiguió la vacunación específica frente al virus (H1N1) 2009 durante la temporada pandémica 2009-2010 en Navarra.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde 2007 se viene realizando en Navarra estudios de cohorte prospectivos anuales basados en las bases de datos clínicas y de los laboratorios para evaluar la efectividad y el impacto de las vacunas antigripales. Para el presente estudio la cohorte incluyó a todas las personas no institucionalizadas, cubiertas por el Servicio Navarro de Salud y con un diagnóstico previo de enfermedad crónica.

El 16 de noviembre de 2009 se inició en España la campaña de vacunación frente a la gripe (H1N1) 2009. La vacuna se ofreció exclusivamente a enfermos crónicos, muje-

res embarazadas y determinadas profesiones. En enfermos crónicos se utilizaron vacunas adyuvadas con pautas de una sola dosis¹¹. Se utilizó el registro autonómico de vacunas para completar la información sobre las dosis administradas y fechas en los sujetos de la cohorte.

El síndrome gripal es enfermedad de declaración obligatoria individualizada en Navarra. La notificación se efectúa de forma automatizada desde el programa de historia clínica que está implantado en todos los centros de atención primaria y consultorios de la red asistencial pública. Esta información se complementa con la declaración del resto de los dispositivos asistenciales. Se aplica la definición de síndrome gripal de la Clasificación Internacional de Atención Primaria, segunda versión, que requiere la presencia de al menos cuatro síntomas generales o respiratorios¹².

La vigilancia virológica se nutre de los dos laboratorios que realizan la prueba de confirmación de gripe. Mediante una red de 78 médicos centinela de atención primaria que cubrían al 16% de la población se obtuvieron frotis nasofaríngeos de todos los pacientes con síndrome gripal que dieron su consentimiento informado. También se analizaron todos los pacientes atendidos en urgencias u hospitalizados con síndrome gripal o con infección respiratoria aguda severa.

Los frotis nasofaríngeos fueron analizados en el laboratorio mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y cultivo viral. Las muestras positivas a gripe se caracterizaron para el virus A (H1 y H3) y B mediante inmunofluorescencia y PCR. En todos los frotis se aplicaron técnicas que permiten detectar el virus (H1N1) 2009.

Con información obtenida de la historia clínica de atención primaria se definió la cohorte de personas no institucionalizadas con diagnóstico de alguna enfermedad cró-

nica de las siguientes: las enfermedades cardiovasculares, pulmonares, renales, hepatopatía, diabetes mellitus, demencia, ictus, inmunodeficiencia y obesidad mórbida (índice de masa corporal mayor de 40).

El análisis abarcó desde la semana 47 de 2009, siguiente al inicio de la campaña de vacunación pandémica, hasta la 3 de 2010, primera en la que ya no se detectó ningún caso confirmado para gripe (H1N1) 2009.

Para estimar el número de casos de gripe por el virus (H1N1) 2009 se aplicó a la incidencia de síndromes gripales de cada semana el porcentaje de los frotis procesados en esa semana que habían resultado positivos para el virus (H1N1) 2009. Para los casos hospitalizados no fue necesario este cálculo porque todos los casos sospechosos fueron analizados y en el presente estudio sólo incluimos los que se confirmaron para gripe (H1N1) 2009. Puesto que en Navarra ninguno de los 129 casos de gripe (H1N1) 2009 confirmados por laboratorio había recibido la vacuna pandémica 8 ó más días antes de consultar al médico y los 67 vacunados que presentaron síntomas resultaron negativos a gripe, se consideró que la vacuna pandémica confería protección completa frente a la enfermedad por el virus A (H1N1) 2009 desde el octavo día de su administración.

El impacto conseguido con la vacunación se evaluó en la prevención de casos de gripe ambulatorios e ingresos hospitalarios por el virus (H1N1) 2009. Para cuantificar el impacto se utilizaron dos indicadores: la fracción prevenida en la población, definida como la proporción de todos los casos en la población durante el periodo de estudio que se evitaron con la administración de la vacuna, y el número de dosis administradas por cada caso prevenido. Además del impacto observado de la vacuna se calculó el impacto bajo cuatro escenarios teóricos: que el ritmo y cobertura de la vacunación pandémica hubiese sido igual al que tuvo la vacuna estacional en estos mismos sujetos; que la

vacunación pandémica hubiese duplicado la cobertura de la vacuna estacional en enfermos crónicos; que la vacunación pandémica se hubiera realizado dos semanas antes sin aumentar la cobertura; y que se hubiera realizado dos semanas antes y los niveles de cobertura hubiesen sido el doble que los de la vacuna estacional.

RESULTADOS

La cohorte quedó conformada por 131.333 personas con enfermedades crónicas, un 22% de la población no institucionalizada. En las nueve semanas del estudio se diagnosticaron 973 casos de síndrome gripal en esta cohorte (7,4 por 1000 personas). Sin embargo, en conjunto sólo el 28% de los analizados se confirmaron con gripe (H1N1) 2009, por lo que estimamos que el número de casos ambulatorios debidos realmente al virus (H1N1) 2009 habría sido de 272 (2,1 por 1000). Además hubo 14 casos ingresados con confirmación de gripe A (H1N1) 2009 (10,7 por 100.000 personas) (figura 1).

La cobertura que alcanzó la vacuna estacional de la temporada 2009-2010 en esta población fue del 39,6%. En contraste con ello, al final del periodo la cobertura alcanzada por la vacuna pandémica fue del 18,7%. Aproximadamente un tercio de estas vacunas se administraron en la primera semana de la campaña (semana 46), y otro tercio en la segunda semana (semana 47) (figura 1).

La estimación de la fracción prevenida poblacional indica que la vacuna pandémica habría conseguido prevenir el 7,7% de todos los casos en la cohorte durante el periodo de estudio, y el 10,5% de los ingresos (figura 2). Se habrían administrado 1092 dosis de vacuna pandémica en esta población por cada caso de gripe prevenido y 15.021 dosis por cada ingreso hospitalario prevenido (figura 3).

Figura 1
Casos e ingresos hospitalarios por gripe (H1N1)2009, y proporción de población inmunizada frente a este virus según las dosis administradas y bajo el supuesto de una cobertura similar a la vacuna de la gripe estacional. Cohorte de enfermos crónicos cubiertos por el Servicio Navarro de Salud, 2009-2010

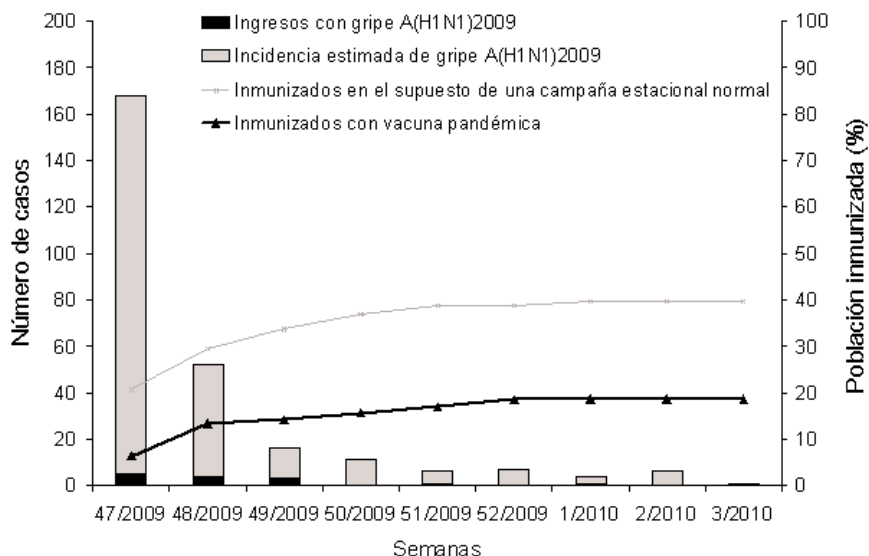


Figura 2

Fracción prevenida poblacional con la vacuna pandémica según distintos supuestos. Cohorte de personas no institucionalizadas, con enfermedades crónicas y cubiertas por el Servicio Navarro de Salud. Semanas 47 de 2009 a 3 de 2010

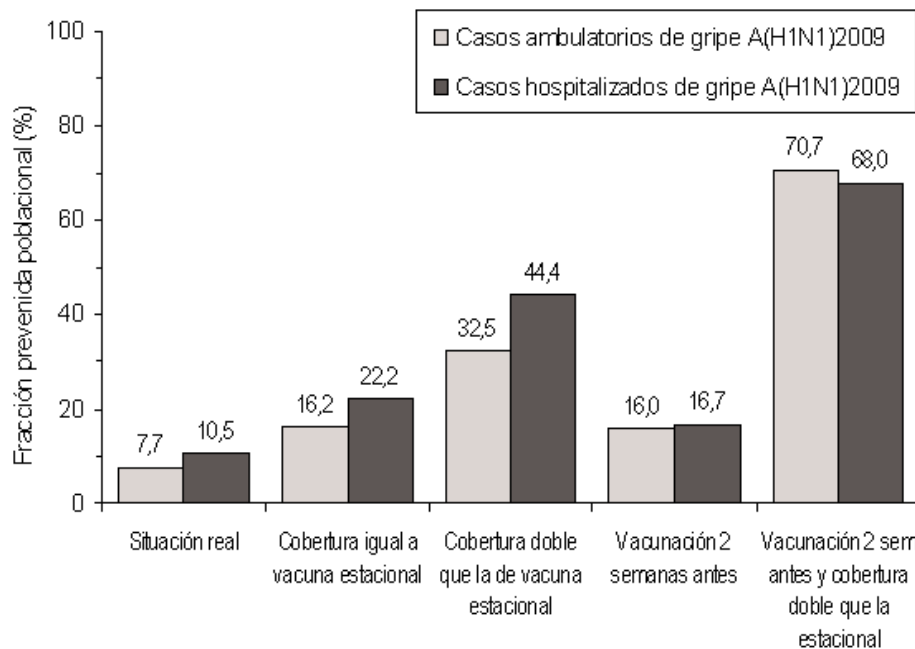
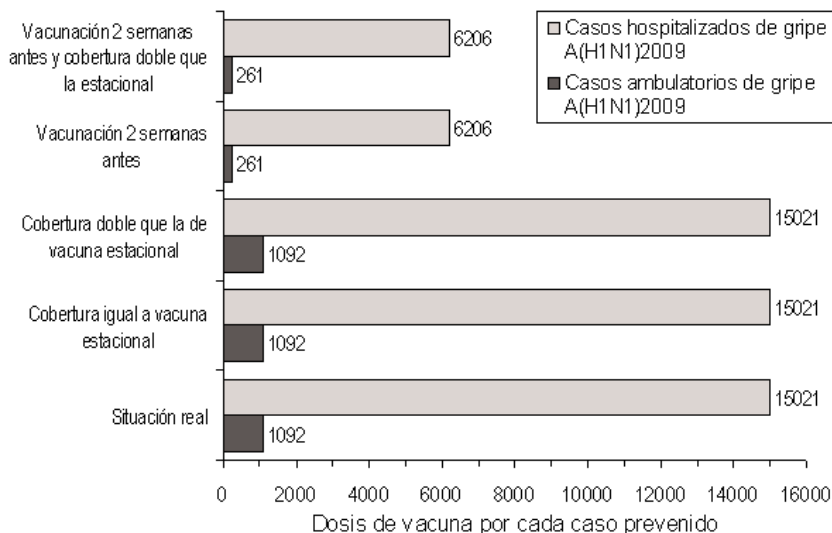


Figura 3

Dosis de vacuna antigripal pandémica administradas por cada caso prevenido según distintos supuestos. Cohorte de personas no institucionalizadas, con enfermedades crónicas y cubiertas por el Servicio Navarro de Salud. Semanas 47 de 2009 a 3 de 2010



El primer escenario teórico considerado consistió en haber conseguido con la vacuna pandémica una cobertura idéntica a la que alcanzó esta población con la vacuna estacional. Bajo este supuesto la vacuna habría conseguido prevenir el 16,2% de los casos ambulatorios de gripe y el 22,2% de los ingresos. Sin embargo, no se habrían reducido las dosis necesarias por cada caso prevenido. En el segundo supuesto se consideró que la vacuna pandémica hubiese alcanzado una cobertura el doble que la de la gripe estacional. Con ello se habrían prevenido el 32,5% de los casos ambulatorios y el 44,4% de los ingresos. El tercer supuesto contempló un adelanto de la campaña en dos semanas, con lo que se habría podido prevenir el 16,0% de los casos y el 16,7% de los ingresos. En este supuesto se habrían necesitado 261 dosis por cada caso ambulatorio prevenido y 6206 por cada ingreso. Por último, se consideró un supuesto bajo el cual se hubiese adelantado la campaña dos semanas y consiguiendo duplicar la cobertura de la vacuna estacional. Según este supuesto se habrían conseguido prevenir el 70,7% de los

casos ambulatorios y el 68,0% de los ingresos, y se habría necesitado administrar 261 dosis para prevenir un caso y 6206 dosis para prevenir un ingreso.

DISCUSIÓN

En 2009 dispusimos de una vacuna frente al virus de la gripe (H1N1) 2009 que demostró una elevada inmunogenicidad y efectividad en la prevención de casos confirmados³⁻¹⁰. A pesar de ello, el impacto conseguido con su aplicación en Navarra fue muy pobre.

El escaso impacto que observamos puede ser debido a la coincidencia de diversas circunstancias. La vacuna llegó cuando la onda gripal se encontraba muy avanzada y empezaba una fase de rápida remisión. Además, la vacuna requiere al menos una semana para conferir protección a los vacunados. Dentro del periodo de análisis, las semanas con mayor incidencia fueron las que tuvieron menor proporción de población inmunizada. En las semanas posteriores al inicio de la campaña de vacunación, coincidió la circulación del virus (H1N1) 2009 con la de otros

virus respiratorios. En la población de estudio se estima que sólo el 28% de los casos de gripe fueron debidos al virus (H1N1) 2009 y por tanto sólo serían éstos los que se habrían beneficiado del efecto de la vacuna pandémica. La campaña de vacunación fue dirigida principalmente a personas con riesgo elevado de complicaciones por la gripe, mayormente enfermos crónicos, con el objeto de prevenir casos graves¹¹. Por el contrario, las mayores tasas de incidencia se produjeron en niños y adultos jóvenes, en su mayor parte sanos. Por tanto la evaluación del impacto de la vacuna no ha de interpretarse sólo desde el punto de vista del número de casos evitados, sino también de la potencial gravedad de estos casos.

Las coberturas que se alcanzaron con la vacuna pandémica en las poblaciones diana fueron muy bajas en comparación con las que se alcanzan habitualmente con la vacuna de la gripe estacional. La llegada de la vacuna pandémica vino precedida de algunas polémicas sobre su fabricación y la inclusión de adyuvantes. Además, cuando llegó la vacuna, la sensibilización social y de los profesionales con relación a la gripe pandémica había disminuido¹³. Por otra parte, la indicación de la vacuna a grupos de riesgo en lugar de utilizar criterios de edad, ha demostrado en otros casos alcanzar niveles de cobertura muy bajos¹⁴.

El análisis de otros escenarios teóricos ilustra cómo para haber conseguido un impacto sustancialmente mayor de la vacuna hubiera sido necesario, no sólo aumentar la cobertura vacunal, sino también haber podido disponer de la vacuna con antelación. La cobertura vacunal alcanzada marcó el techo en el porcentaje de todos los casos de la población que conseguimos prevenir. Los aumentos de la cobertura no mejoran la razón entre dosis administradas por cada caso prevenido, mientras que el adelanto de la vacunación o la vacunación de las personas más expuestas es esencial para mejorarla.

Los resultados de nuestro estudio pueden estar sujetos a algunas limitaciones. El estudio se ha realizado en Navarra y puede no ser aplicable a otros lugares. No obstante, la onda de gripe pandémica circuló en fechas similares en otras comunidades autónomas¹⁵ en todas ellas se utilizaron las mismas vacunas, con idénticas indicaciones, y con campañas de vacunación realizadas de forma simultánea¹¹. Las coberturas vacunales alcanzadas fueron, igualmente, mucho menores de las esperadas¹¹. Asumimos una efectividad de la vacuna del 100% en la prevención de casos de gripe (H1N1) 2009; por lo que cabe la posibilidad de que esta asunción sea optimista, y que el impacto de la vacunación haya sido aún peor que el que hemos estimado en este estudio.

En conclusión, la vacunación frente a la gripe pandémica (H1N1) 2009 en Navarra tuvo un impacto mucho menor del esperado. Esto demuestra que las características de inmunogenicidad y efectividad de la vacuna son requisitos necesarios, pero no suficientes para conseguir buenos resultados. Algunos aspectos inherentes a los programas de vacunación, como la cobertura y la oportunidad en su puesta en marcha, son también fundamentales.

AGRADECIMIENTOS

A todos los médicos declarantes del sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria y a todos los profesionales que colaboran en el circuito de esta información. Agradecemos su colaboración a Agurtzane Zabala y Edurne Garde.

BIBLIOGRAFÍA

1. New influenza A/H1N1 virus: global epidemiological situation, June 2009. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009; 84:249-57.
2. 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;361:1945-62.
3. Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, Wichems CH, Gittleson C, Bennet J, et al. Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. *N Engl J Med.* 2009; 361:2405-13
 4. Clark TW, Pareek M, Hoschler K, Dillon H, Nicholson KG, Groth N, et al. Trial of 2009 influenza A (H1N1) monovalent MF59-adjuvanted vaccine. *N Engl J Med.* 2009; 361:2424-35.
 5. Zhu FC, Wang H, Fang HH, Yang JG, Lin XJ, Liang XF, et al. A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age groups. *N Engl J Med.* 2009; 361:2414-23.
 6. Plennevaux E, Sheldon E, Blatter M, Reeves-Haché MK, Denis M. Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A H1N1 in USA: a preliminary report of two randomised controlled phase 2 trials. *Lancet.* 2010; 375:41-8.
 7. Liang X-F, Wang H-Q, Wang J-Z, Fang HH, Wu J, Zhu FC, et al. Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010; 375:56-66.
 8. Vajo Z, Tamas F, Sinka L, Jankovics I. Safety and immunogenicity of a 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccine when administered alone or simultaneously with the seasonal influenza vaccine for the 2009–10 influenza season: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 375:49-55.
 9. Nolan T, McVernon J, Skeljo M, Richmond P, Wadia U, Lambert S, et al. Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A(H1N1) vaccine in infants and children : a randomized trial. *JAMA.* 2010; 303:37-46.
 10. Puig-Barberà J, Arnedo-Pena A, Pardo-Serrano F, Tirado-Balaguer MD, Pérez-Vilar S, Silvestre-Silvestre E et al. Effectiveness of seasonal 2008-2009, 2009-2010 and pandemic vaccines, to prevent influenza hospitalizations during the autumn 2009 influenza pandemic wave in Castellón, Spain. A test-negative, hospital-based, case-control study. *Vaccine.* 2010; 28:7460-7.
 11. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Campaña de vacunación frente al nuevo virus gripal pandémico H1N1. Recomendaciones oficiales. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/documentos/infoInteres/docs/campanaVacunacion_H1N1_recomenOficiales.pdf
 12. ICPC-2. International Classification of Primary Care, 2nd edition. Oxford: Oxford University Press, 1998.
 13. Apiñaniz A, López-Picado A, Miranda-Serrano E, Latorre A, Cobos R, Parraza-Diez N, et al. Estudio transversal basado en la población sobre la aceptabilidad de la vacuna y la percepción de la gravedad de la gripe A/H1N1: opinión de la población general y de los profesionales sanitarios. *Gac Sanit.* 2010;24:314-20.
 14. Rodríguez C, Castilla J, del Romero J, Lillo A, Puig ME, García S. Prevalencia de infección por el virus de la hepatitis B y necesidades de vacunación en colectivos de alto riesgo. *Med Clin (Barc).* 2003; 121:697-699.
 15. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Vigilancia de la Gripe en España. Evolución de la gripe pandémica por AnH1N1 desde la semana 20/2009 hasta la semana 20/2010. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 2010. Disponible en: http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20092010/InformesAnuales/Informe_anual_temporada_2009-2010.pdf

ORIGINAL BREVE

AUMENTO DE CONSULTAS EN ATENCIÓN PRIMARIA POR INFECCIÓN RESPIRATORIA DE VÍAS ALTAS Y FIEBRE COINCIDIENDO CON LA EPIDEMIA DE GRIPE (H1N1) 2009

Pablo Aldaz (1), José Ramón Loayssa (2), Javier Apezteguía (3), Miren Oscariz (1), María José Dronza (1), Mirian Sagredo (4), Jesús Castilla (5,6).

- (1) Centro de Salud de San Juan. Servicio Navarro de Salud. Pamplona.
- (2) Centro de Salud de Azpilagaña. Servicio Navarro de Salud. Pamplona.
- (3) Servicio de Gestión Clínica y Sistemas de Información. Dirección de Atención Primaria. Pamplona.
- (4) Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona.
- (5) Instituto de Salud Pública de Navarra, Pamplona.
- (6) CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

RESUMEN

Fundamento: En verano de 2009 se registró en Navarra una onda de gripe A (H1N1) 2009. Evaluar su repercusión en consultas de atención primaria con diagnóstico diferente al de gripe.

Métodos: Estudiamos las consultas en atención primaria del Servicio Navarro de Salud desde el 21 de junio y al 21 de septiembre de 2009 con diagnósticos de gripe (Clasificación Internacional de Atención Primaria, código R80), síndrome febril (código A03), infección respiratoria aguda de vías altas (código R74) y bronquitis aguda (código R78), y las comparamos con las registradas en el mismo periodo en los tres años previos.

Resultados: En verano de 2009 se notificaron 3417 casos de síndrome gripal (5,5 por 1.000 habitantes). Entre las semanas 27 y 31 se produjo un brote de gripe, con más de la mitad (87/160) de los frotis de pacientes con síndrome gripal positivos para el virus (H1N1) 2009 sin detectarse otros tipos de virus gripal. Coincidiendo con la onda de síndromes gripales observamos aumentos de consultas por síndrome febril e infección respiratoria de vías altas. En comparación con la media de los tres años anteriores, en el verano del 2009 se produjo un incremento del 44% en consultas por síndrome febril (de 3,6 a 5,3 por 1000; $p < 0,001$), del 6% en consultas por infección de vías altas (de 13,2 a 14,1 por 1000; $p < 0,001$) y del 8% en consultas por bronquitis aguda (de 6,3 a 6,9 por 1000; $p = 0,003$). Estos diagnósticos supusieron 3,2 consultas adicionales por 1.000 habitantes atribuibles a la gripe, es decir, un 58% de consultas adicionales.

Conclusiones: La gripe se acompaña de aumento en el número de consultas por síndrome febril y por infección respiratoria de vías altas.

Palabras clave: Gripe. Atención primaria de salud. Fiebre. Infecciones del tracto respiratorio. Pandemia.

ABSTRACT

Increased Primary Care Consultations for upper Respiratory Tract Infections and for Fever Coinciding with a Wave of Influenza

Background: A wave of influenza A(H1N1)2009 was registered in the summer of 2009. We evaluated its repercussion on primary care consultations not diagnosed as influenza.

Methods: We analysed primary care consultations in the Navarre Health Service from 21 June to 21 September 2009 with a diagnosis of influenza (International Classification of Primary Care, code R80), febrile syndrome (code A03), acute upper respiratory tract infection (code R74), or acute bronchitis (code R78); these consultations were then compared with those occurring in the same period in the three previous years.

Results: In the summer of 2009, 3,417 cases of influenza syndrome (5.5 per 1000 population) were reported. An flu outbreak occurred between week 27 and 31, with over the mild (87/160) of swabs from patients with influenza syndrome positive for the virus A(H1N1), with no other influenza types detected. Coinciding with the wave of influenza syndromes, we observed increases in consultations for febrile syndrome and upper respiratory tract infection. In comparison with the mean for the three previous years, in the summer of 2009 consultations for febrile syndrome increased by 44% (3.6 to 5.3 per 1000; $p < 0,001$), consultations for upper respiratory tract infection by 6% (13.2 to 14.1 per 1000; $p < 0,001$), and consultations for bronchitis by 8% (6.3 to 6.9 per 1000; $p < 0,003$). These diagnoses represented 3.2 additional consultations per 1000 population attributable to influenza, that is, 58% more consultations.

Conclusions: Influenza gives rise to increased primary care consultations for influenza syndrome as well as for other less important processes.

Keywords: Human influenza. Respiratory tract infections. Fever. Pandemic. Primary health care.

Correspondencia:

Pablo Aldaz

Centro de Salud de San Juan

Plaza Obispo Irurita sn. 31011 Pamplona. España.

paldazhe@navarra.es

INTRODUCCIÓN

La gripe es una enfermedad infecciosa ampliamente extendida y altamente transmisible, que produce epidemias anuales y cada cierto tiempo pandemias¹⁻². En abril de 2009 se detectaron los primeros casos de gripe por un nuevo virus de origen porcino del tipo A(H1N1), cuya expansión comenzó en Méjico y se extendió con rapidez a otros países³. El 11 de junio la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la situación de pandemia, al constatarse su extensión a distintas partes del planeta⁴. En algunos países y comunidades autónomas se produjo durante el verano de 2009, de forma inusual, una onda de casos por el virus de la gripe (H1N1)2009⁵ que estuvo rodeada de cierta alarma y preocupación en la población al haberse descrito como una enfermedad de fácil contagio y posibles consecuencias graves⁶⁻⁸.

Miller y colaboradores encontraron que tras la primera onda de gripe (H1N1)2009 un porcentaje importante de la población había desarrollado anticuerpos a pesar de no haber sido diagnosticadas de gripe pandémica⁹. En España y en muchos otros países la vigilancia epidemiológica de la gripe se limita a los casos de síndrome gripal, para lo cual se requiere al menos la presencia de algún síntoma respiratorio y de algún síntoma de afectación general¹⁰. Este criterio es bastante específico para gripe⁵ pero puede ser poco sensible, dejando fuera formas clínicas menos floridas o incompletas de enfermedad debida al virus de la gripe. Estos casos pueden tener repercusiones en consultas médicas, complicaciones, bajas laborales, y también pueden transmitir la infección en su entorno.

Este estudio tiene por objetivo determinar el impacto que tuvo la onda de gripe pandémica (H1N1)2009 en el aumento de consultas de atención primaria por cuadros respiratorios y febriles que no cumplían criterios de síndrome gripal.

MATERIAL Y MÉTODOS

El síndrome gripal es enfermedad de declaración obligatoria individualizada en Navarra. La notificación se efectúa de forma automatizada desde el programa de historia clínica que está implantado en todos los centros de atención primaria y consultorios de la red asistencial pública. Esta información se complementa con las notificaciones del resto de los dispositivos asistenciales. Se aplica la definición de síndrome gripal de la Clasificación Internacional de Atención Primaria, segunda versión (código R80), que requiere la presencia de al menos cuatro síntomas generales o respiratorios¹¹.

Desde 2003 existe en Navarra una Red de Médicos Centinela de Atención Primaria para la vigilancia de la gripe¹² que en 2009 estuvo formada por 82 médicos que cubrieron una población de 112.421 personas. En una muestra de pacientes seleccionados con un criterio sistemático se tomó, con su consentimiento, un frotis nasofaríngeo para diagnóstico virológico en uno de los dos laboratorios de referencia de la región (Clínica Universidad de Navarra y Complejo Hospitalario de Navarra) mediante reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) y cultivo viral.

Además de las fuentes mencionadas, para la realización del este estudio se obtuvo de las historias clínicas informatizadas de atención primaria información de todos los episodios registrados de síndrome febril (código A03), infección respiratoria aguda de vías altas (código R74) y bronquitis aguda (código R78) durante los periodos comprendidos entre el 21 de junio y el 21 de septiembre de los años 2006 al 2009. Para cada año, sexo y grupo de edad analizamos el número de consultas incluidas en cada uno de estos códigos.

Calculamos tasas de consultas por 1.000 habitantes, utilizando como denominador la población residente en Navarra según el

padrón de cada año del Instituto Nacional de Estadística. Comparamos la tasa media anual en el periodo 2006-2008 con la de 2009, asumiendo que el exceso en la tasa de consultas de 2009 con respecto a la media de los años anteriores se debía a la gripe pandémica. Para las comparaciones de medias utilizamos la prueba de la t de Student y para las de proporciones la prueba de χ^2 . Las tasas se compararon mediante métodos exactos.

RESULTADOS

Durante el verano de 2009 se notificaron 3417 casos de síndrome gripal en Navarra (5,5 por 1.000 habitantes). Entre las semanas 27 y 31 se produjo un brote con 1.715 casos síndrome gripal, encontrándose más de la mitad (87/160) de los frotis nasofaríngeos de los casos positivos para el virus (H1N1)2009. Durante todo el verano no se

detectaron otros virus de la gripe diferentes del virus pandémico (H1N1)2009. Coincidiendo con la onda de síndromes gripales, observamos también aumentos del número de consultas por síndrome febril y por infección respiratoria de vías altas. En los tres procesos se observaron picos de incidencia entre las semanas 28 y 29. En todos los grupos de edad se detectaron aumentos en el número de consultas con estos diagnósticos, aunque los aumentos fueron más pronunciados en adultos jóvenes, de 14 a 44 años, y en niños de 5 a 14 años, que también fueron los grupos de edad con mayor incidencia de síndrome gripal (figura 1).

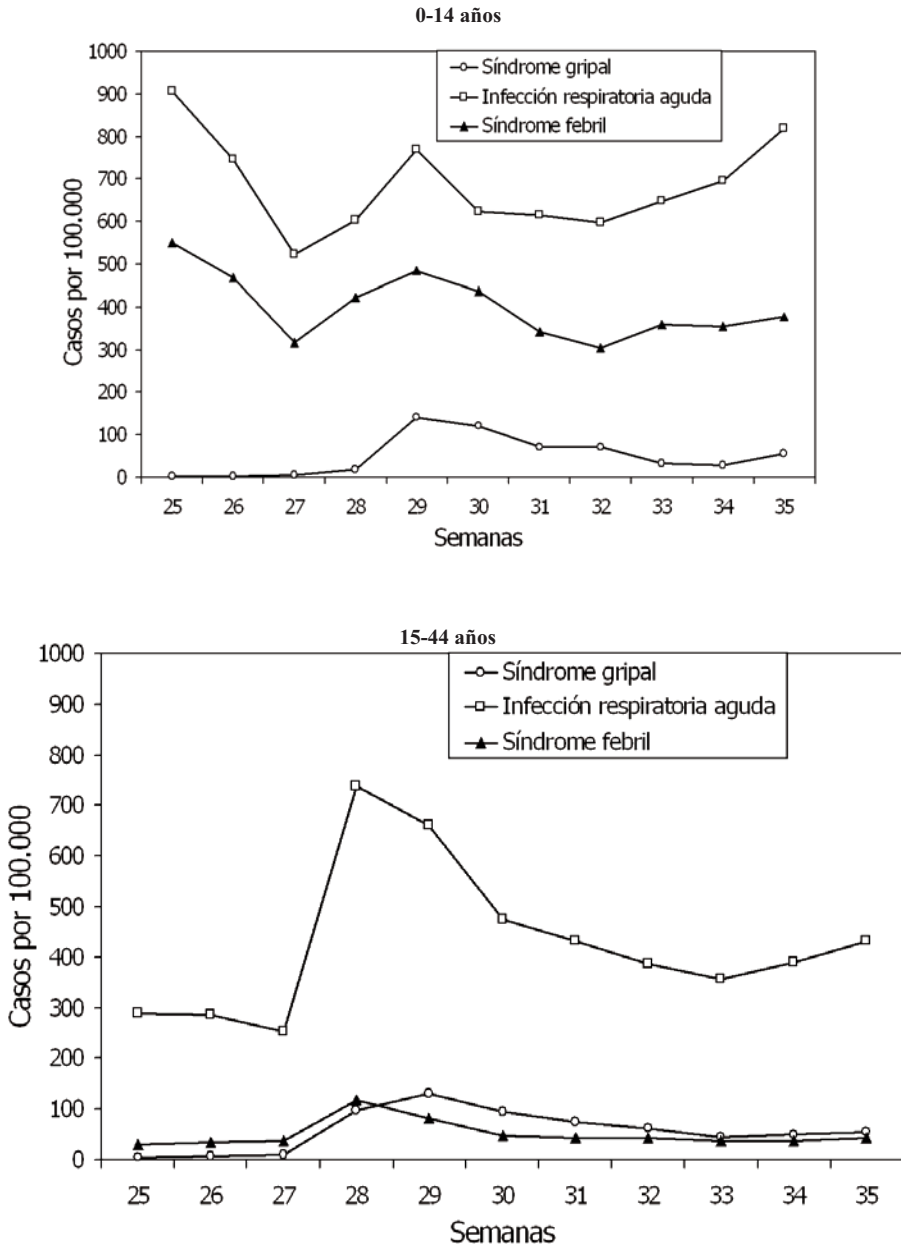
En los veranos del periodo 2006-2008 la tasa media de consultas por fiebre fue de 3,6 casos por 1.000 habitantes, mientras que en 2009 ascendió un 44% hasta 5,3 por 1000

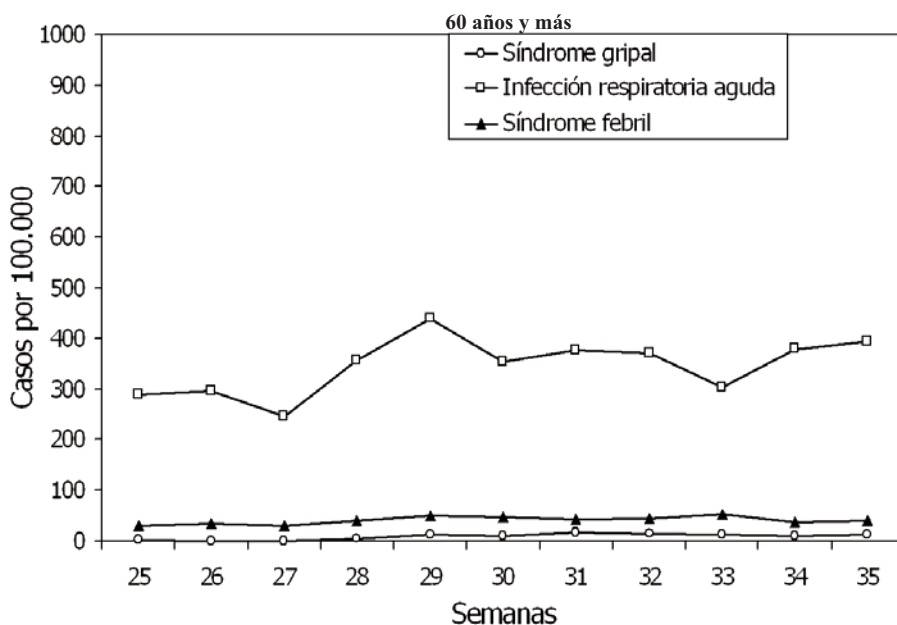
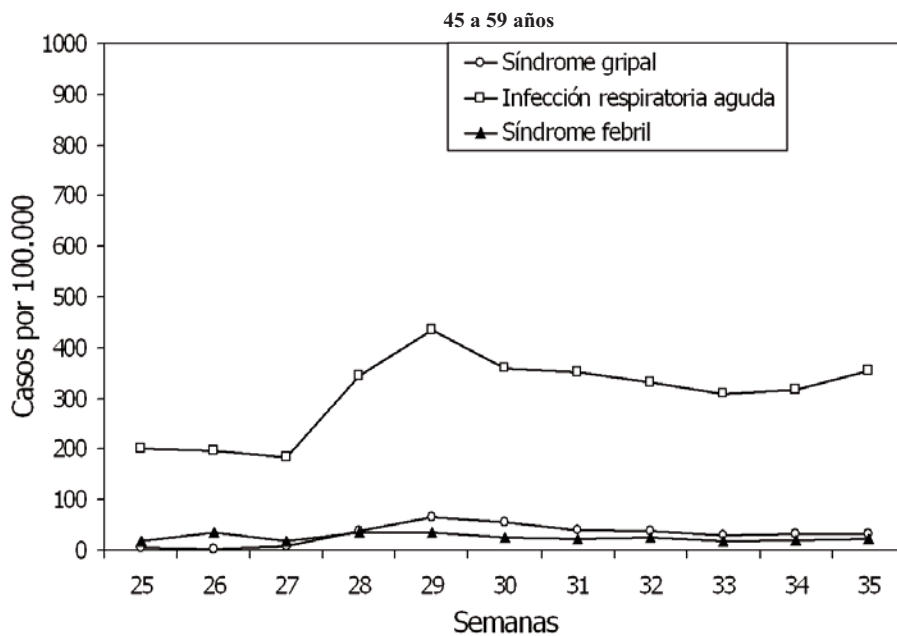
Tabla 1

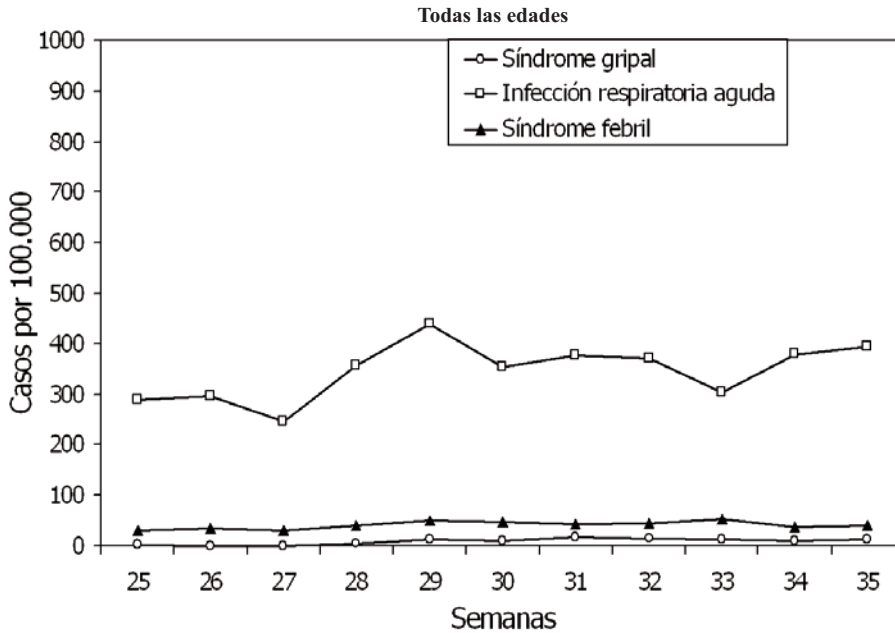
Consultas en atención primaria por fiebre, infección de vías respiratorias altas y bronquitis según edades desde el 21 de junio al 21 de septiembre. Comparación del periodo 2006-2008 con el año 2009

| Diagnóstico (código CIAP-2) | Edad años | Promedio de 2006-08 | | 2009 | | Cambio entre 2006-08 y 2009 | | |
|--|-----------|---------------------|--------------------------|------|--------------------------|-----------------------------|----------|--------|
| | | N | Tasa por 10 ³ | N | Tasa por 10 ³ | Diferencia de tasas | % cambio | P |
| Síndrome febril (A03) | 0-19 | 1064 | 8,8 | 1473 | 11,9 | 3,1 | 35 | <0,001 |
| | 20-39 | 510 | 2,6 | 735 | 3,8 | 1,2 | 32 | <0,001 |
| | 40-59 | 322 | 2,0 | 457 | 2,9 | 0,9 | 44 | <0,001 |
| | ?60 | 321 | 2,3 | 556 | 4,1 | 1,8 | 73 | <0,001 |
| | Total | 2219 | 3,6 | 3221 | 5,3 | 1,7 | 44 | <0,001 |
| Infección respiratoria de vías altas (R74) | 0-19 | 1925 | 15,9 | 2087 | 17,3 | 1,4 | 8 | <0,001 |
| | 20-39 | 1907 | 9,9 | 1995 | 10,4 | 0,5 | 5 | 0,040 |
| | 40-59 | 1795 | 11,2 | 1899 | 11,9 | 0,7 | 6 | 0,014 |
| | ?60 | 2352 | 17,3 | 2509 | 18,5 | 1,2 | 6 | <0,001 |
| | Total | 7980 | 13,2 | 8490 | 14,1 | 0,9 | 6 | 0,001 |
| Bronquitis aguda (R78) | 0-19 | 861 | 7,1 | 885 | 7,3 | 0,2 | 2 | 0,335 |
| | 20-39 | 745 | 3,8 | 799 | 4,2 | 0,4 | 2 | 0,012 |
| | 40-59 | 836 | 5,2 | 875 | 5,5 | 0,3 | 5 | 0,147 |
| | ?60 | 1409 | 10,4 | 1587 | 11,7 | 1,3 | 12 | <0,001 |
| | Total | 3853 | 6,3 | 4146 | 6,9 | 0,6 | 8 | 0,003 |

Figura 1
Incidencia semanal de síndrome gripal, infección aguda de vías altas y síndrome febril en verano de 2009 según grupos de edad







($p < 0,001$). Entre los mismos periodos la tasa media de infecciones respiratorias de vías altas pasó de 13,2 hasta 14,1 por 1000 habitantes, lo que supuso un aumento del 6% ($p = 0,001$), y la de bronquitis aguda pasó de 6,3 a 6,9 por 1000 habitantes, con un ascenso del 8% ($p = 0,003$) (tabla 1).

Las consultas por fiebre fueron las que más aumentaron en todos los gripos de edad, tanto en diferencia de tasas como en porcentaje. En términos absolutos el aumento mayor se registró en niños (aumento de 3,1 casos por 1000; $p < 0,001$), mientras que en porcentaje el aumento fue especialmente pronunciado en mayores de 60 años (73%; $p < 0,001$). Las consultas por bronquitis aguda apenas variaron en niños (de 7,1 a 7,3 por 1000; aumento del 2%; $p = 0,335$) y en adultos de 40 a 59 años (de 5,2 a 5,5 por 1000; aumento del 5%; $p = 0,147$), pero en mayores de 60 años experimentaron un ascenso pronunciado (12%; $p < 0,001$). Las consultas por infecciones respiratorias de vías altas aumentaron de forma similar en todos los grupos de edad, desde el

5% en el grupo de 20 a 39 años hasta el 8% en menores de 20 años (tabla 1).

Entre estos tres diagnósticos dieron lugar a un exceso de 3,2 consultas por 1.000 habitantes, en comparación con la media de los tres años previos, las cuales podrían atribuirse a la gripe. Si atribuimos el exceso de consultas por estos tres procesos a la gripe pandémica, añadirían un 58% adicional al número de consultas por síndromes gripales en el verano de 2009.

DISCUSIÓN

Durante la onda de gripe pandémica del verano de 2009 se produjo un aumento importante en las consultas por fiebre, infección respiratoria de vías altas y bronquitis aguda en atención primaria en comparación con las registradas en los tres veranos previos. Este exceso de consultas supuso un 58% adicional que se sumó a las consultas por síndromes gripales. Las consultas por estos procesos aumentaron en las semanas durante las que se produjo el pico de síndro-

mes gripales y descendieron en las siguientes, lo que refuerza su posible relación con la gripe.

Los grupos de edad en los que tuvieron más peso estos motivos de consulta fueron los niños y los mayores de 60 años. En niños los motivos de consulta que sufrieron mayor aumento fueron las debidas a fiebre y a infección respiratoria de vías altas. En mayores de 60 años el ascenso también fue importante en las consultas por bronquitis aguda. Durante el verano de 2009, la mayor incidencia de síndromes gripales se registró en adultos jóvenes; sin embargo, a la luz de estos resultados, tanto en niños como en mayores de 60 años la afectación pudo ser bastante mayor que la estimada por la incidencia de síndromes gripales. La incidencia de gripe es habitualmente menor en personas mayores, y esto mismo se observó entre los casos de gripe por el virus (H1N1)2009^{5,9}. Nuestros resultados apuntan a que una buena proporción de los casos de gripe podría manifestarse como formas clínicas incompletas o con menos síntomas, quedando asignadas a códigos distintos del síndrome gripal. Esto podría producirse con mayor frecuencia en personas mayores, porque la gripe tiende a cursar con formas clínicas menos floridas.

Los datos de vigilancia epidemiológica no tienen en cuenta estos casos por lo que estarían infraestimando la magnitud de la onda gripal. Como estos casos no suelen ser objeto de toma de hisopos nasofaríngeos para estudio virológico, desconocemos la proporción de ellos que realmente son debidos a infección por el virus de la gripe. La repercusión de la gripe en el número de consultas médicas, de bajas laborales, y de complicaciones debería ser revisada teniendo en cuenta estos casos. La sobrecarga del sistema asistencial que se produce todos los años coincidiendo con las ondas de gripe debería tener en cuenta también el aumento de consultas por estos procesos. En la medida que estos casos sean realmente infecciones por el

virus de la gripe, aunque no cumplan los criterios de síndrome gripal, pueden ser transmisores de la infección en su entorno y tener un papel importante en la difusión de la gripe.

En la interpretación de estos resultados han de tenerse en cuenta algunos aspectos y posibles limitaciones. El estudio se realizó durante un periodo en el que se detectó exclusivamente circulación del virus de la gripe pandémica (H1N1)2009. Los resultados observados podrían no ser totalmente extrapolables a otros tipos de gripe, si bien, los hallazgos descritos en otros estudios parecen indicar que la gripe producida por este virus no difirió mucho de las debidas a otros tipos virales¹³. Nuestro análisis se limitó al verano, lo cual tiene como ventaja el que apenas había otros virus respiratorios circulantes que son más frecuentes en otoño e invierno. Sin embargo, no podemos descartar que la gripe durante el verano curse de forma menos manifiesta con formas clínicas más leves que durante los meses fríos. Durante el periodo de estudio hubo una situación de cierta alarma social que pudo llevar a que en verano de 2009 consultasen al médico, pacientes con formas clínicas leves, que en ausencia de esta alarma no lo hubieran hecho¹⁴. Asumimos que el exceso en la tasa de consultas de 2009 con respecto a la media de los tres años anteriores se debió a la gripe pandémica, lo que podría no ser cierto. En el periodo de estudio no encontramos otros agentes infecciosos ni cambios organizativos relevantes que puedan explicar estos aumentos en el número de consultas.

Los resultados de este estudio sugieren que la gripe ocasiona aumentos de las consultas en atención primaria, no sólo por síndrome gripal, sino también por otros procesos de menor entidad, como son el síndrome febril, la infección respiratoria de vías altas y la bronquitis aguda. Durante la onda pandémica del verano de 2009 detectamos un aumento considerable de las consultas por estos procesos, principalmente en niños y en

mayores, que parecen deberse a la gripe. Convendría realizar estudios similares en ondas de gripe estacional y realizar determinaciones de gripe en muestras seleccionadas de pacientes con estos diagnósticos para realizar su confirmación virológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet*. 2003; 362:1733-45.
2. Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12:9-14.
3. Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, Gubareva LV, Xu X, Bridges CB, Uyeki TM. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009; 360:2605-15.
4. Chan M. World now at the start of 2009 influenza pandemic. Geneva: World Health Organization, 11 June 2009. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html (Citado el 18/10/2010).
5. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Vigilancia de la Gripe en España. Evolución de la gripe pandémica por AnH1N1 desde la semana 20/2009 hasta la semana 20/2010. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 2010. Disponible en: http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20092010/InformesAnuales/Informe_anual_temporada_2009-2010.pdf (Citado el 18/10/2010).
6. SteelFisher GK, Blendon RJ, Bekheit MM, Lubell K. The Public's Response to the 2009 H1N1 Influenza Pandemic. *N Engl J Med*. 2010; 362:e65.
7. Allam MF. Influenza A (H1N1) pandemic: true or false alarm. *J Epidemiol Community Health*. 2009;63:862.
8. Crowling BJ, Chan KH, Fang VJ, Lau LL, So HC, Fung RO, Ma ES, Kwong AS, Chan CW, Tsui WW, Ngai HY, Chu DW, Lee PW, Chiu MC, Leung GM, Peiris JS. Comparative epidemiology of pandemic and seasonal Influenza A in households. *N Engl J Med*. 2010; 362:2221-3.
9. Miller E, Hoschler K, Hardelid P, Stanford E, Andrews N, Zambon M. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study. *Lancet*. 2010; 375:1100-8.
10. Decisión de la Comisión de 22 de diciembre de 1999 relativa a las enfermedades transmisibles que deben quedar progresivamente comprendidas en la red comunitaria, en aplicación a la Decisión nº 2119/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo. *Diario Oficial de Comunidades Europeas* 3.2.2000.
11. ICPC-2. *International Classification of Primary Care*, 2nd edition. Oxford: Oxford University Press, 1998.
12. Castilla J, Arregui L, Baleztena J, Barricarte A, Brugos A, Carpintero M, et al. Incidencia de la gripe y efectividad de la vacuna antigripal en la temporada 2004-2005. *An Sist Sanit Navar*. 2006; 29:83-92.
13. Belongia EA, Irving SA, Waring SC, Coleman KA, Meece JK, Vandermause M, et al. Clinical characteristics and 30-day outcomes for influenza A 2009 (H1N1), 2008-2009 (H1N1), and 2007-2008 (H3N2) infections. *JAMA*. 2010; 304:1091-8.
14. Rubin GJ, Amlôt R, Page L, Wessely S. Public perceptions, anxiety, and behaviour change in relation to the swine flu outbreak: cross sectional telephone survey. *BMJ*. 2009; 339:b2651.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES DEL TALLER RESULTADOS Y LECCIONES APRENDIDAS EN LA PANDEMIA DE GRIPE A (H1N1) 2009 A PARTIR DE LOS PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN Y LA VIGILANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

Pere Godoy en nombre de ponentes y moderadores del taller del CIBER de Epidemiología y Salud Pública sobre gripe pandémica A (H1N1) 2009.

Ponentes: Tomas Pumarola, María José Sierra, Pere Godoy, Núria Torner, Francesc Calafell, Àngela Domínguez, Jesús Castilla, Manel Nebot, Hernán Vargas, Fernando G Benavides, Jordi Alonso y Amparo Larrauri.

Moderadores: Odorina Tello, Neus Camps, Carmen Cabezas, Joan Caylà, Anna Rodés y Jordi Delclos

El día 1 de octubre de 2010, el CIBER de Epidemiología y Salud Pública realizó en Barcelona, un taller sobre la pandemia de gripe gripe (H1N1) 2009 para revisar los resultados preliminares de los proyectos de investigación y los estudios de vigilancia epidemiológica y en el cual se alcanzaron las siguientes conclusiones:

Se considera que la actividad pandémica ha sido de intensidad moderada y temprana en el tiempo, con mayor afectación relativa en niños y jóvenes y menor en los mayores de 64 años.

La onda pandémica de otoño 2009 presentó un carácter leve teniendo en cuenta tasas de letalidad, si bien se observó un desplazamiento de las defunciones confirmadas por el virus pandémico a edades más jóvenes.

La vigilancia de casos graves sugiere un nivel de gravedad moderado y similar al observado en el hemisferio sur.

Se recomienda introducir la vigilancia de casos graves hospitalizados para valorar el impacto que tiene la gripe estacional y tener referentes históricos.

Se ha observado un predominio absoluto del virus gripal A (H1N1) 2009 durante la onda pandémica de la temporada 2009-2010.

Se destaca la importancia de los laboratorios de referencia para implementar nuevas técnicas para caracterizar los virus circulantes (mutaciones, resistencias y factores de virulencia).

La existencia de un Plan de Preparación y Respuesta, con estructuras definidas de funcionamiento y protocolos previos, permitió una respuesta rápida y coordinada.

La alerta de la gripe pandémica ha puesto de manifiesto la fortaleza del sistema de vigilancia, pero se considera que se debería mejorar la capacidad de movilizar recursos y reducir el voluntarismo.

Se debe seguir con la promoción de medidas preventivas y de higiene que se ha llevado a cabo para el control de la transmisión de la gripe y otros virus respiratorios.

La información a la población y a los profesionales sanitarios no siempre ha llegado de forma adecuada. Se considera fundamental la colaboración de las instituciones de investi-

gación con las de Salud Pública para implementar proyectos de investigación sobre problemas que ocasionan o puedan ocasionar alertas y crisis de salud pública.

La vacuna pandémica presentó un alta efectividad para prevenir casos de gripe A (H1N1) 2009, tanto ambulatorios como hospitalizados.

Existió una baja percepción de la eficacia y la seguridad de la vacuna contra la gripe A (H1N1) 2009

La disponibilidad tardía de la vacuna y la baja cobertura en poblaciones de riesgo limitaron su potencial impacto en la prevención de casos y hospitalizaciones.

Se recomienda aprovechar otras bases de datos ya existentes para medir el impacto de la gripe en términos de costes laborales, sociales y económicos.

Los estudios que proporcionan estimaciones actuales y directas sobre la utilización de recursos socio-sanitarios en pacientes con gripe, son necesarios para poder evaluar el impacto de la misma.

Los costes más elevados se deben a la hospitalización y la incapacidad temporal por enfermedad.

Se ha observado un impacto notable en la dinámica escolar (absentismo de alumnos y profesores), aunque una proporción elevada (pero < 85%) de centros adoptaron las medidas recomendadas.

La información que han recibido los centros escolares de la administración ha sido bien valorada.

Existen factores asociados a la adopción de medidas preventivas, como interrupción social, impacto económico en las familias y empresas, que se deben tener en cuenta para mejorar los programas de prevención.

Se considera poco probable un aumento

de la transmisión en el próximo invierno debido a:

- Inmunidad natural en personas de edad avanzada, por exposición a cepas antigénicamente similares

- Inmunidad adquirida en la población por exposición durante la temporada pandémica 2009-2010

- Campañas de vacunación.

Se esperan niveles de actividad gripal propios de un período interpandémico, con una cocirculación de virus gripales A(H1N1) 2009, A(H3N2) y B.