

Grip A (H1N1) 2009: perspectiva final de la pandèmia

Magda Campins Martí, Roser González Baulies, Josep Vaqué Rafart

Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

RESUM

Fonament. La grip és una malaltia important en salut pública, amb una morbiditat alta i uns costos sanitaris elevats. Des del principi del segle XX han tingut lloc quatre pandèmies de grip, la darrera de les quals ha estat la del 2009, causada per un nou subtipus de virus de la influença A (H1N1).

Objectiu. Mostrar les dades epidemiològiques més rellevants de la pandèmia de grip A (H1N1) 2009.

Mètode. Revisió de les fonts oficials i principals publicacions sobre el tema.

Resultats. La pandèmia de grip A (H1N1) s'ha presentat en forma de dues onades: la primera d'abril a agost i la segona a partir de setembre, i s'ha donat per finalitzada al desembre a la majoria de països. Els grups d'edat més afectats han estat els infants i adults joves, amb escassa afectació de la població més gran de 65 anys. La letalitat ha estat menor que la de la grip estacional, i més alta en les persones més grans de 50 anys, tot i que el nombre més alt de morts s'ha produït en adults de 20 a 59 anys. La vacunació és la principal mesura de prevenció. Els estudis de vigilància postcomercialització indiquen que les vacunes són segures.

Conclusions. La grip pandèmica té unes característiques epidemiològiques diferents de l'estacional, pel que fa als grups de població més afectats i amb més risc de complicacions.

Paraules clau: Grip A (H1N1). Pandèmia. Letalitat. Vacunació.

GRIP A (H1N1) 2009: PERSPECTIVA FINAL DE LA PANDEMIA

Fundamento. La gripe es una enfermedad importante en salud pública, con una alta morbilidad y elevados costes sanitarios. Desde principios del siglo XX se han producido cuatro pandemias de gripe; la última ha sido la del 2009, causada por un nuevo subtipo de virus influenza A (H1N1).

Objetivo. Presentar los datos epidemiológicos más relevantes de la pandemia de gripe A (H1N1) 2009.

Método. Revisión de fuentes oficiales y de las principales publicaciones sobre el tema.

Resultados. La pandemia de gripe A (H1N1) se ha presentado en forma de dos olas: la primera desde abril hasta agosto y la segunda a partir de septiembre, y se ha dado por finalizada en diciembre en la mayor parte de países. Los grupos de edad más afectados han sido los niños y adultos jóvenes, con escasa afectación de la población mayor de 65 años. Su letalidad ha sido menor que la de la gripe estacional, y más alta en personas mayores de 50 años, aunque el mayor número de muertes se ha producido en adultos de 20 a 59 años. La vacunación es la principal medida de prevención. Los estudios de vigilancia postcomercialización indican que la vacuna es segura.

Conclusiones. La gripe pandémica tiene unas características epidemiológicas diferentes de la estacional, respecto a los grupos de población más afectados y con mayor riesgo de complicaciones.

Palabras clave: Gripe A (H1N1). Pandemia. Letalidad. Vacunación.

INFLUENZA A (H1N1) 2009: A PERSPECTIVE AT THE END OF THE PANDEMIC

Background. Influenza is an important illness from a public health perspective, with high morbidity and health costs. From the start of the XXth century there have been four influenza pandemics, the last one being in 2009, caused by a new strain of influenza A (H1N1) virus.

Objective. To present the most relevant epidemiological data concerning influenza A (H1N1) 2009 pandemic.

Method. Review of official sources and the main scientific publications about this subject.

Results. Two pandemic waves occurred in 2009; the first one started in April and ended in August, and the second one started in September and ended in December in the majority of the countries. Children and young adults were the most affected groups and people older than 65 years were the least affected. The mortality rate was lower than seasonal influenza, with the highest rates occurring in people older than 50, although the highest number of deaths was reported among adults aged 20-59. Vaccination is the most important preventive measure. Post commercialization surveillance studies demonstrate that pandemic vaccines are safe.

Conclusions. Pandemic influenza has different epidemiologic characteristics than seasonal influenza, with differences in the age groups most frequently affected and those with higher risk of complications.

Key words: Influenza A (H1N1). Pandemic. Mortality. Vaccination.

Aquest treball ha estat presentat en part al CIAP 2010 (Curs Intensiu d'Actualització en Pediatria; El Montanyà, març 2010).

Correspondència: Dra. Magda Campins Martí

Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron

Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona

mcampins@vhebron.net

Treball rebut: 22.03.2010

Treball acceptat: 24.09.2010

Campins-Martí M, González-Baulies R, Vaqué-Rafart J.

Grip A (H1N1) 2009: perspectiva final de la pandèmia.

Pediatr Catalana 2010; 70: 151-157.

Introducció

La grip és una malaltia de gran transcendència en salut pública, que es caracteritza especialment per la gran variabilitat antigènica del virus causal. La importància deriva de l'elevada capacitat de difusió, l'alta morbiditat, la repercussió sobre la mortalitat i les conseqüències econòmiques, tant en costos directes com indirectes.

Els virus de la grip pertanyen a la família *Orthomyxoviridae*. Hi ha tres tipus de virus gripals: A, B i C, la diferència principal entre els quals rau en les variacions antigèniques de la proteïna de la matriu i de la nucleoproteïna, que permeten caracteritzar-los. Els virus de la influència A es classifiquen en subtipus d'acord amb les glucoproteïnes de membrana, l'hemaglutinina (HA) i la neuraminidasa (NA); actualment es reconeixen 15 subtipus d'HA i 9 subtipus de NA¹. Els virus de la influència A causen les formes de la infecció més importants en humans, sobretot per la variabilitat antigènica. Poden presentar variacions majors, amb canvis totals en els antígens de superfície per intercanvi de segments gènics entre virus d'origen animal i humans (canvi antigènic) i variacions menors, amb modificacions més o menys intenses dels antígens per mutacions puntuals en el seu genoma (deriva antigènica). En els virus del tipus B només s'observen variacions menors. Aquestes variacions menors, tant per al tipus A com per al tipus B, s'observen de forma contínua, cada 1 o 2 anys. Les variacions majors, específiques dels virus del tipus A són, en canvi, fenòmens poc freqüents (cada 20 o 30 anys). La infecció per un determinat subtipus o varietat confereix escassa o nul·la protecció enfront d'altres subtipus o varietats del virus. Això explica les característiques epidemiològiques de la malaltia: en aparèixer noves varietats de virus davant les quals la població no té anticossos, la infecció es pot propagar amb gran rapidesa i aconseguir unes taxes de morbiditat elevades.

En els últims anys ha augmentat l'interès per aquesta malaltia a causa de la gran letalitat observada en les infeccions pel virus aviari A (H5N1), i per la recent eclosió de la primera pandèmia del segle XXI, provocada pel virus A (H1N1) d'origen porcí. No obstant això, no s'ha d'oblidar que la grip estacional, la que té lloc en els períodes interpandèmics, representa un problema epidemiològic important.

Al segle XX van tenir lloc tres pandèmies. La del 1918 o grip espanyola, causada pel virus de la influència A (H1N1), va provocar tres onades pandèmiques (la primera en els mesos de maig i juny, la segona entre setembre i desembre, i la tercera entre febrer i abril del 1919) i va ocasionar la mort d'uns 50 milions de persones (260.000 a Espanya). La pandèmia del 1957 o grip asiàtica, pel virus A (H2N2), va provocar dues onades (una en els mesos de setembre i novembre, i una altra en el període de gener-febrer del 1958) i va

causar la mort d'entre 4 i 5 milions de persones. I, finalment, la pandèmia del 1968 o grip de Hong Kong, causada pel subtipus A (H3N2), que va evolucionar en dues onades d'afectació moderada (la primera al febrer-març i la segona al desembre-gener del 1969) i va causar la mort d'un milió de persones².

Un fet diferencial en situacions de pandèmia respecte a les situacions d'epidèmia anual és l'edat i la mortalitat dels afectats. Així, en la pandèmia del 1918 ja es va observar que la mortalitat més alta es produïa en adults joves i no en les persones de més de 64 anys³. Aquest fet pot anar associat a la falta d'exposició antigènica prèvia en les persones més joves, la qual cosa fa que les taxes d'atac siguin superiors en aquestes.

La grip, per tant, no és una malaltia de la població geriàtrica, és una infecció universal que afecta persones de totes les edats, és a dir, que tota la població és susceptible de patir-la.

En aquest treball es presenten alguns aspectes particulars de la grip produïda pel virus A (H1N1) d'origen porcí, així com els resultats finals de la pandèmia del 2009.

Virus de la influència A (H1N1) 2009

El virus de la influència A (H1N1) 2009, responsable de la pandèmia, és el resultat d'una recombinació entre un virus porcí americà reordenat de 1997-1998 i un virus porcí d'Euràsia. Conté cinc segments d'origen porcí (HA, NA, NP, NS i M), dos d'aviaris (PB2 i PA) i un d'humà (PB1)⁴. El nou virus posseeix una hemaglutinina (HA) que antigènicaament presenta una gran divergència respecte a la del virus H1N1 estacional. Aquest aspecte ha estat assenyalat com a hipòtesi explicativa de la pandèmia del 2009.

Grip A (H1N1) 2009: onades pandèmiques

L'11 de juny de 2009, l'OMS va declarar la situació de pandèmia per un nou virus de la influència A (H1N1) d'origen porcí⁵. Aquesta decisió es justificava perquè a primers de juny la infecció havia afectat ja 74 països, havia causat prop de 30.000 casos confirmats pel laboratori i 145 morts, i tenia propagació comunitària sostinguda en sis països. El virus havia començat a produir casos de grip el mes de març a Mèxic, i a partir de mitjan abril es va estendre per tot el món⁶ (Fig. 1).

Des del 23 d'abril de 2009 fins al 27 de juny de 2010 s'han confirmat casos de grip A (H1N1) en més de 214 països, amb 18.239 morts documentades⁷. Segons estimacions del CDC, als Estats Units, entre abril del 2009 i març del 2010, s'havien infectat 60 milions de persones i 270.000 havien necessitat hospitalització, amb 12.270 morts associades⁸; a diferència de la grip estacional, més del 90% de casos i d'hospitalitzacions s'han produït en població de menys de 64 anys⁹ (Taula I).



Fig. 1. Fluxos de disseminació internacional del virus pandèmic A (H1N1) i nombre acumulat de casos confirmats pel laboratori (abril-juliol, 2009).

TAULA I

**Distribució per edat dels casos de grip A (H1N1)
2009 hospitalitzats als Estats Units (abril-juny, 2009)^a**

Grup d'edat	Nre. de casos (%)
0-23 mesos	23 (8)
2-4 anys	20 (7)
5-9 anys	29 (11)
10-17 anys	50 (18)
18-49 anys	104 (38)
50-64 anys	32 (12)
≥ 65 anys	14 (5)

A Espanya, fins al 23 de desembre de 2009, s'havien registrat 1.364 casos greus que van necessitar ingrés a UCI, amb 256 defuncions; la majoria han estat persones que patien alguna comorbiditat (86%), i el 2,5% eren gestants¹⁰ (Taula II). La taxa de letalitat s'estima en 0,21 morts per 1.000 casos. Les complicacions més freqüents en el curs de la malaltia han estat la hipoxèmia, la pneumònia, la síndrome de destret respiratori agut i el xoc. La pneumònia viral primària s'ha produït en el 89% dels morts, mentre que la pneumònia per coinfecció bacteriana s'ha observat en una proporció inferior (56%), amb l'*Streptococcus pneumoniae* com a microorganisme més associat.

A Catalunya, fins al 12 de febrer de 2010 havien ingressat 763 persones, amb 53 defuncions. La taxa de pacients greus per 100.000 habitants va ser de 10,1. Per grups d'edat, els infants de 0-4 anys van tenir una taxa de 20,1 casos greus/100.000 habitants, els de 5-14 anys una taxa d'11, les persones de 15-44 anys de 8,8, les de 45-64 anys de 12,4, i les de més de 64 anys de 6,2. La taxa de mortalitat global a Catalunya va ser de 0,7/100.000 habitants, i la taxa de letalitat de 0,02%¹¹⁻¹².

TAULA II

**Factors de risc dels casos morts per grip A (H1N1)
2009 a Espanya (abril-desembre, 2009)¹⁰**

Comorbiditats i factors intrínsecs	Casos morts % (casos)*
Fumador actual	30,8 (28/91)
Asma	14 (14/100)
EPOC	18 (18/100)
Altres malalties pulmonars	23,8 (25/105)
Obesitat (IMC≥40)	25,7 (27/105)
Diabetis	18,6 (21/113)
Altres malalties metabòliques	12,9 (13/101)
Insuficiència renal	10,2 (11/108)
Càncer	11,8 (13/110)
Immunodeficiències	18,4 (21/114)
Malalties cardiovasculars	20,2 (22/109)
Malaltia hepàtica crònica	16,2 (16/99)
Anèmia/hemoglobinopatia	12 (12/100)
Trastorns convulsius	16 (17/106)
Disfunció cognitiva	17 (17/100)
Malaltia neuromuscular	11,3 (11/97)
Tractament amb AAS	8 (7/87)
Embaràs	2,5 (3/118)

*Entre parèntesis, casos amb la complicació/casos amb informació disponible.

Primera onada pandèmica

La pandèmia, fins al moment actual, ha provocat dues onades epidèmiques. La primera es va desenvolupar des de mitjan abril fins a mitjan agost, fora de l'estació gripal, i va afectar en primer lloc Mèxic i els Estats Units, i després Espanya, Anglaterra, el Japó i altres països de

l'hemisferi nord. La seva morbiditat va ser alta, encara que no va aconseguir pics elevats, llevat d'algunes zones dels Estats Units, Mèxic, el Canadà i el Regne Unit; així, a Nova York es van registrar intensos brots en escoles i en una setmana de maig es va documentar una taxa d'atac clínica del 6% de la població¹³. Al final d'agost, als Estats Units s'havien confirmat 35.829 casos amb 522 defuncions, mentre que a Mèxic van ser 22.363 i 299, respectivament¹⁴. Els Estats Units són el país que va tenir més casos i defuncions en la primera onada, si bé cal tenir en compte que és el més poblat dels afectats. Unes setmanes després, coincidint amb l'inici de l'estació gripal, la pandèmia va afectar els països de l'hemisferi sud, especialment l'Argentina, Xile, Austràlia i Nova Zelanda; en algun va acabar al final de setembre i en uns altres a la fi d'octubre. L'onada va tenir un impacte moderat als països esmentats, però, de totes maneres, el nivell d'activitat gripal va ser molt més elevat que als països europeus, i també superior al de la grip estacional a la zona. No va aconseguir nivells alarmants, ni va sobrepassar la capacitat de resposta dels sistemes sanitaris¹⁵.

A Europa, el Regne Unit és el país que va tenir més afectació, amb extenses epidèmies en múltiples zones i destacats brots en escoles. Globalment, a Europa la primera onada de la pandèmia va tenir un caràcter lleu, ja que la incidència de la infecció va ser baixa, i no va arribar a produir una sobrecàrrega especial dels serveis sanitaris.

A Espanya hi va haver una important entrada de viatgers infectats al març i a l'abril, en general procedents de Mèxic, que va provocar una limitada transmissió secundària, segurament perquè els casos van ser aïllats ràpidament i van tenir contactes escassos. Després, a partir de mitjan maig es va produir una notable disseminació comunitària, ja que es van desenvolupar brots en col·lectius extensos, que tenien un nombre més alt de contactes, com el brot a l'acadèmia militar d'Hoyo de Manzanares (Madrid), amb 62 casos confirmats, un brot en una escola de Leganés (Madrid), amb 126 casos, i altres brots en 21 escoles de municipis de Madrid¹⁶. En els mesos de juny, juliol i agost, la detecció de síndromes gripals va experimentar un lleuger augment.

Segona onada pandèmica

La segona onada s'ha desenvolupat a l'hemisferi nord. Es va iniciar al començament de setembre als Estats Units i Mèxic, i unes tres o quatre setmanes més tard va arribar als països europeus. A mitjan desembre es va donar per acabada en la majoria de països, encara que l'activitat gripal prosseguia a nivells molt baixos en alguns (àrees del Carib i del Sud-est asiàtic). El nou virus de la influència va adquirir una circulació predominant a tot el món, llevat d'algunes parts d'Àsia i Àfrica, i va desplaçar les soques estacionals. Aquesta segona onada va ser molt més intensa que la primera.

En general, no va superar les capacitats assistencials dels països, però en alguns va comportar una càrrega assistencial molt elevada.

A Espanya, la taxa d'incidència de la síndrome gripal va començar a augmentar a partir de la setmana 38, després de l'inici de l'activitat escolar, tot i que l'augment important va ser a partir de la setmana 41 (11-17 d'octubre)¹⁷ (Fig. 2). A Catalunya, l'evolució va ser similar, encara que es van aconseguir taxes més elevades que en altres comunitats autònomes (Fig. 3)¹⁸. A la figura 2 s'observa que el primer cas atès al Servei d'Urgències Pediàtriques de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron va ser el 6 de juliol, amb una càrrega assistencial de la primera onada molt reduïda; la segona onada va començar de manera sobtada la setmana 42, i va començar a declinar a partir de la setmana 47 (22-28 de novembre).

Característiques epidemiològiques dels casos

L'experiència internacional adquirida fins ara indica que la nova grip té un curs benigne, la majoria de pacients presenten símptomes lleus i es recuperen de manera

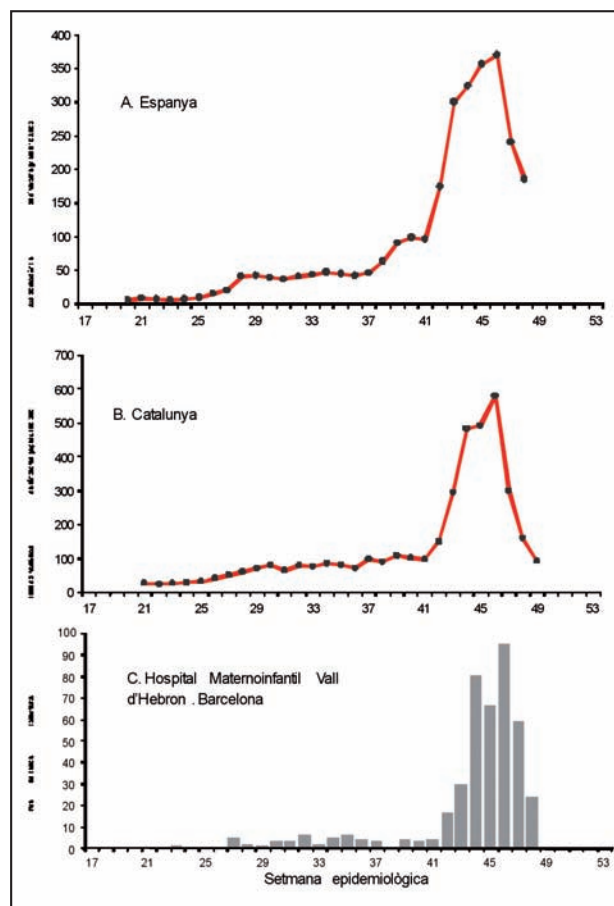


Fig. 2. Evolució de la taxa d'incidència de síndrome gripal a Espanya (A) i a Catalunya (B), i del nombre de casos confirmats a l'Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron de Barcelona (C), de l'11 de maig al 5 de desembre de 2009 (setmanes 20 a 49).

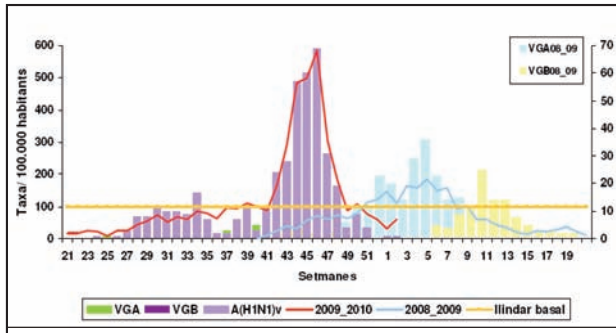


Fig. 3. Taxa d'incidència de síndromes gripals i nombre d'aïllaments de virus de la grip A i B a Catalunya. Xarxa de metges sentinella (setmanes epidemiològiques 21/2009 - 2/2010) ¹⁸.

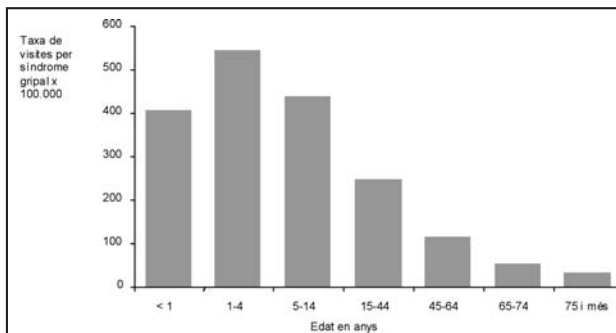


Fig. 4. Regne Unit. Taxa de visites per síndrome gripal per 100.000 habitants, segons el grup d'edat. Consultes de Medicina General (19-25 de juliol de 2009, setmana 29) ¹⁹.

ràpida i completa. Té una letalitat inferior a la de la grip estacional, encara que determinades característiques epidemiològiques són clarament diferents.

L'edat dels casos ha seguit el patró habitual de la grip pandèmica. Els infants menors de 15 anys han presentat les taxes més elevades de visites mèdiques per síndrome gripal ¹⁹ (Fig. 4). No obstant això, en analitzar les dades d'alguns països s'observa una infraestimació de casos en infants i joves; aquest fet s'explicaria perquè en general presenten un quadre gripal sense complicacions i les dades epidemiològiques publicades per alguns països inclouen només els casos greus o hospitalitzats. Les persones de més de 60 anys són les que han tingut una taxa d'atac menor. En l'anàlisi de dades acumulades de la pandèmia als Estats Units fins al 14 de novembre, el CDC ha assenyalat una taxa d'atac global per a aquell país del 15%, que per grups d'edat ha estat del 21,3% en infants i joves fins a 17 anys; del 13,9% en els adults de 18 a 64 anys; i del 10,3% en les persones de 65 i més anys ²⁰. Els resultats dels primers estudis serològics fets a Anglaterra han mostrat una taxa del 15% en els més petits de 15 anys. A l'àrea de Londres, la taxa en els menors de 15 anys ha estat del 25% i en els de 15 a 24 anys del 21% ²¹.

No s'han observat diferències en relació a l'afectació segons el gènere.

Segons l'OMS, la taxa d'atac intrafamiliar se situa entre el 22% i el 33%, superior a la de la grip estacional (5%-15%) ²².

Patogenicitat i letalitat

S'han publicat moltes estimacions del percentatge de persones que han necessitat ser hospitalitzades. Una estimació inicial de l'OMS dóna xifres del 2%-5% als Estats Units i del 6% a Mèxic ²³. Les defuncions han tingut lloc més sovint en les persones de 20 a 59 anys (Fig. 5) i la taxa més alta de letalitat s'ha registrat en les de 50 anys i més ¹⁰. Aquests aspectes indiquen que aquesta grip, de forma similar a la pandèmia del 1918 i a diferència de l'estacional, produeix una concentració més gran de morts en els adults de 25 a 64 anys, i que la letalitat afecta especialment els de més edat. De forma similar, les xifres aportades pel CDC indiquen una mortalitat de 0,5 per 100.000 infants i joves menors de 24 anys, d'1,08 per 100.000 adults de 25 a 49 anys, d'1,69 en els de 50 a 64 anys i d'1,02 en els més grans ²⁴. Quant a la letalitat, el CDC ha indicat una taxa de 0,007 morts per 100 malalts en el grup d'infants i joves, de 0,028% en el grup d'edat adulta, i de 0,032% en el de més edat. En conjunt, la taxa de letalitat és del 0,7-3,2 per 10.000 malalts, xifra molt inferior a la de la grip estacional, que sol ser lleugerament inferior a l'1% ²⁵.

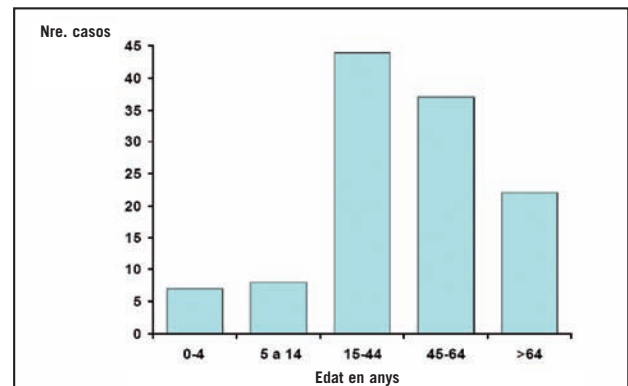


Fig. 5. Distribució per grups d'edat dels casos morts per grip A (H1N1) 2009 a Espanya (abril-desembre, 2009) ¹⁰.

Segons un estudi descriptiu de les morts per grip A (H1N1) 2009 ocorregudes als Estats Units entre abril i agost del 2009, de 477 defuncions, 36 eren menors de 18 anys i el 19% tenien menys de 5 anys. El 67% presentaven alguna comorbiditat, especialment trastorns neuromusculars (92% dels casos), seguit d'asma. L'edat mitjana dels infants morts va ser de 9 anys, i en el 43% dels casos es va detectar coinfecció bacteriana associada a la grip (*Streptococcus pneumoniae* i *Staphylococcus aureus*) ²⁶.

Una publicació més recent analitza les hospitalitzacions per grip A en sis hospitals pediàtrics de l'Argentina. Entre els mesos de maig i juliol van ingressar 251 infants per aquesta causa (taxa d'hospitalització: 20,9 per 100.000), xifra molt superior a l'observada amb la grip estacional el 2008 (taxa d'hospitalització: 10,3 per 100.000). El 75% dels pacients eren menors de dos anys, i el 60% menors d'un. El 19% dels pacients van

haver d'ingressar en una UCI, el 17% van necessitar ventilació mecànica i el 5% van morir (letalitat: 1,1 per 100.000 nens). La causa més freqüent de mort va ser la hipoxèmia refractària, especialment en menors d'1 any (letalitat: 7,6 per 100.000). El 34% dels infants tenien alguna malaltia de base; la més associada al risc d'ingrés a UCI va ser l'asma (OR: 4,92; IC 95%: 1,38-17,33), i les patologies neurològica i respiratòria cròniques les més associades al risc de mort (OR: 5,62; IC 95%: 1,13-22,63) (OR: 3,69; IC 95%: 1,03-13,64), respectivament²⁷. L'elevada prevalença d'asma entre els infants hospitalitzats ha estat corroborada també per les dades d'altres països, com els Estats Units i el Canadà²⁸. Els autors conclouen que la mortalitat per grip A (H1N1) 2009 en infants a l'Argentina ha estat deu vegades superior a la causada per la grip estacional els últims anys. A la Taula III es mostren algunes de les característiques més prevalents en els casos d'evolució desfavorable.

TAULA III

Característiques dels pacients hospitalitzats segons la necessitat d'UCI i l'evolució (Estats Units, abril-juny, 2009)⁹

Característiques*	No ingrés a UCI i curació N (%)	Ingrés a UCI o exitus N (%)
Edat: - mitjana (rang) - < 18 anys	19 (21-80) 98 (48)	29 (1-86) 24 (36)
Dispnea	104 (51)	58 (87)
Malaltia neurocognitiva	11 (5)	9 (13)
Malaltia neuromuscular	10 (5)	9 (13)
Pneumònia a l'ingrés	51 (28)	49 (73)
Tractament antiviral: - < 48 hores inici símptomes - mitjana dies des d'inici símptomes	62 (45) 3 (0-29)	13 (23) 5 (0-24)

*Diferències estadísticament significatives per a totes les característiques entre els dos grups de pacients.

Les dades corresponents als infants atesos a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron amb grip A confirmada per laboratori són les següents: es van atendre un total de 437 casos pediàtrics entre el juliol del 2009 i el gener del 2010. La mitjana d'edat va ser de 7 anys (rang interquartílic 4-11 anys). Dos-cents noranta-sis infants (67,7%) tenien almenys una patologia de base, entre les quals la més prevalent va ser la malaltia pulmonar (35,9%). Noranta-quatre infants (21,5%) van necessitar hospitalització, amb una taxa més alta d'ingressos en lactants. La mitjana de durada de l'estada hospitalària va ser de 5 dies (rang interquartílic 3-6 dies). Es van produir trenta casos de pneumònia secundària (6,9%). Quatre pacients van haver d'ingressar a l'UCI (4,3% dels hospitalitzats), tres van necessitar ventilació mecànica (3,2% dels hospitalitzats) i hi va haver una

defunció. L'edat inferior a un any, la presència d'una malaltia neuromuscular de base i la pneumònia han estat factors associats de forma estadísticament significativa al risc d'ingrés hospitalari²⁹.

Vacunació contra la grip A (H1N1) 2009

La vacunació es considera la mesura de prevenció més efectiva per evitar contreure la grip i reduir el risc de complicacions. L'absència d'experiència antigènica prèvia de la població a la nova soca del virus pandèmic ha obligat a modificar els sistemes clàssics de fabricació de vacunes antigripals, i també la composició. El desenvolupament de vacunes pandèmiques es va iniciar ja fa uns quants anys. El 2007, les agències reguladores del medicament (FDA i EMEA) van autoritzar la producció de vacunes denominades *mock-up* (vacunes prototip o model) sobre la base dels assajos clínics fets amb les soques del virus de la influença A (H5N1) (grip aviària) i (H5N3)³⁰. Aquests estudis van demostrar la immunogenicitat, seguretat i qualitat d'aquestes vacunes³¹. L'objectiu d'aquest sistema de producció és substituir la soca de la vacuna prototip per la soca que causa la pandèmia, la qual cosa facilita la disponibilitat de vacunes en un curt període de temps.

Les vacunes pandèmiques poden contenir adjuvants per millorar la resposta immunitària induïda per la vacuna i augmentar-ne l'efectivitat. Els adjuvants permeten reduir la quantitat d'antigen de la vacuna, fabricar un nombre més alt de dosis i vacunar més persones. Les sals d'alumini són adjuvants clàssics de vacunes, com la del tètanus i la diftèria, però no són útils en les vacunes antigripals. Els adjuvants utilitzats en les vacunes de la grip A són emulsions oleoaqueses d'esqualè, que és una substància natural, producte del metabolisme del colesterol endogen i que està present en el fetge d'alguns animals, aliments i productes cosmètics³². S'han administrat més de 40 milions de dosis d'una vacuna antigripal estacional, comercialitzada des del 1997, que conté aquest adjuvant, sense evidència d'efectes adversos importants³³.

La vacuna enfront de la grip A (H1N1) 2009 és monovalent i conté subunitats o fraccions del virus pandèmic. Les vacunes disponibles actualment s'han fabricat amb la soca del virus de la influença A/Califòrnia/77/2009 (H1N1)v-like. A Espanya, s'han utilitzat tres vacunes enfront de la grip A: dues d'adjuvades (Focetria® de Novartis i Pandemrix® de GSK) i una de no adjuvada per a ús en embarassades (Panenza® de Sanofi Pasteur MSD). Totes compleixen tots els requisits d'immunogenicitat i seguretat exigits per les agències reguladores del medicament³⁴.

S'han publicat ja resultats d'assajos clínics (vacunes fabricades amb la soca pandèmica en diferents grups de població) amb xifres excel·lents d'immunogenicitat i tolerància³⁵⁻³⁷. Els estudis de vigilància postcomercialització d'aquestes vacunes, després de fer-ne una apli-

cació massiva a milions de persones a tot el món, també indiquen un bon perfil de seguretat³⁸⁻⁴¹.

Les cobertures vacunals han estat en general baixes, especialment a Espanya. A Catalunya, s'estima que s'han administrat 238.196 dosis de vacuna, la qual cosa correspondria aproximadament al 16% de la població pertanyent a grups de risc¹².

Bibliografia

- Kawaoka Y, Krauss S, Webster RG. Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A viruses in the 1957 and 1968 pandemics. *J Virol* 1989; 63: 4.603-4.608.
- Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol* 2001; 91: 572-579.
- Belshe RB. The origins of pandemic influenza: lessons from 1918 virus. *N Engl J Med* 2005; 353: 2.209-2.211.
- Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 2009; 325: 197-201.
- WHO. World now at the start of 2009 influenza pandemic. Statement to the press by WHO Director-General Dr Margaret Chan. 11 June 2009. Accessible a la xarxa [data de consulta: 24-09-2010]. Disponible a: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html
- Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of swine-origin Influenza A (H1N1) virus infection-Mexico, March-April 2009. *MMWR* 2009; 58: 467-470.
- WHO. Pandemic (H1N1) 2009. Update 107. Accessible a la xarxa [data de consulta: 8-07-2010]. Disponible a: http://www.who.int/csr/don/2010_07_02/en/index.html
- CDC. CDC Estimates of 2009 H1N1 Influenza Cases, Hospitalizations and Deaths in the United States, April 2009 - March 13, 2010. Accessible a la xarxa [data de consulta: 8-07-2010]. Disponible a: http://www.cdc.gov/h1n1flu/estimates/April_March_13.htm#Table Cumulative
- 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: 1.935-1.944.
- Ministerio de Sanidad y Política Social. Casos humanos de gripe por virus pandémico (H1N1) 2009. Análisis descriptivo de los casos fallecidos en España. Accessible a la xarxa [data de consulta: 25-05-2010]. Disponible a: http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/informacionFallecidosH1N1_091201.pdf
- Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Pla d'actuació a Catalunya enfront d'una infecció pel virus pandèmic (H1N1) 2009. 4 de febrer de 2010. Accessible a la xarxa [data de consulta: 25-05-2010]. Disponible a: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir3341/gr27042009.pdf>
- Comitè Assessor de la Grip A (H1N1). Balanç provisional de la primera onada de la pandèmia de grip A (H1N1). Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. Reunió 12 de febrer de 2010.
- CDC. Swine-origin influenza A(H1N1) virus infections in a school—New York City, April 2009. *MMWR* 2009; 58: 470-472.
- Novel swine-origin influenza A (N1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (N1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 2.605-2.615.
- U.S. Department of Health and Human Services. Assessment of the 2009 Influenza A (H1N1) pandemic on selected countries in the southern hemisphere: Argentina, Australia, Chile, New Zealand and Uruguay. Accessible a la xarxa [data de consulta: 25-05-2010]. Disponible a: <http://www.flu.gov/professional/global/southhemisphere.html>
- Vaqué J, Gil J, Brotons M. Principales características de la pandemia por el nuevo virus influenza A (H1N1). *Med Clin (Barc)* 2009; 133: 513-521.
- Ministerio de Sanidad y Política Social (España). Informe semanal de situación nacional e internacional. Fecha: 17.12.09. Accessible a la xarxa [data de consulta: 19-12-2009]. Disponible a: http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/20091217_InformeSituacionNacionalInternacional_SEM49.pdf
- Departament de Salut. Pla d'informació de les infeccions respiratòries agudes a Catalunya. Temporada gripal 2009-2010. Full informatiu núm. 10 (17.12.09). Accessible a la xarxa [data de consulta: 19-12-2009]. Disponible a: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2097/spfi.pdf>
- Health Protection Agency. Pandemic (H1N1) 2009 in England: an overview of initial epidemiological findings and implications for the second wave. V3 24 de novembre de 2009. Accessible a la xarxa [data de consulta: 18-12-2009]. Disponible a: http://www.hpa.gov.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1258560552857
- CDC estimates of 2009 H1N1 influenza cases, hospitalizations and deaths in the United States, April-November 14, 2009. Accessible a la xarxa [data de consulta: 17-12-2009]. Disponible a: http://www.cdc.gov/h1n1flu/estimates_2009_h1n1.htm
- Vaqué J. Epidemiología de la gripe A (H1N1) en el mundo y en España. *Arch Bronconeumol* 2010; 46(Supl 2): 3-12.
- WHO. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries, May 2009. *WER* 2009; 84: 185-190.
- México. Situación actual de la epidemia, 16 de diciembre de 2009. Estados Unidos Mexicanos, 2009. Accessible a la xarxa [data de consulta: 19-12-2009]. Disponible a: http://portal.salud.gob.mx/contenidos/sala_prensa/sala_prensa_prensa/sala_prensa_boletines.html
- CDC. Flu-related hospitalizations and deaths in the United States from April 2009-January 30, 2010. Accessible a la xarxa [data de consulta: 24-09-2010]. Disponible a: http://www.cdc.gov/h1n1flu/hosp_deaths_ahdra.htm
- Garske T, Legrand J, Donnelly CA, Ward H, Cauchemez S, Fraser C, Ghani AC. Assessing the severity of the novel influenza A/H1N1 pandemic. *BMJ* 2009; 339: B2840.
- CDC. Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection: United States, April-August 2009. *MMWR* 2009; 58: 941-947.
- Libster R, Bugna J, Coviello S, Hijano DR, Dunaiewsky M, Reynoso N, et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med* 2010; 362: 45-55.
- O'Riordan S, Barton M, Yau Y, Read SE, Allen U, Tran D. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ* 2009. doi: 10.1503/cmaj.091724.
- R. González, R. Cebrián, T. Tórtola, V. Balasso, M. Sancesmed, J.A. Rodrigo, et al. Risk factors and outcomes among children attended to in a tertiary hospital with pandemic H1N1 influenza [pòster]. 28è Congrés de l'European Society of Pediatric Infectious Diseases. Niça, 2010.
- Commission Staff Working Document. Regulatory process for the authorization of antiviral medicines and vaccines in the protection against pandemic influenza (H1N1) 2009. Commission of the European Communities; 2009.
- Bayas JM, Campins M. Estado actual de las vacunas frente a la gripe pandémica. *Enf Infec Microbiol Clin* 2007; 25: 78-85.
- Petrovsky N, Aguilar JC. Vaccine adjuvants: current state and future trends. *Immunol Cell Biol* 2004; 82: 488-496.
- Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K, Groth N, Cioppa GD. MF59-adjuvanted versus nonadjuvanted influenza vaccines: Integrated analysis from a large safety database. *Vaccine* 2009; 27: 6.959-6.965.
- European Medicines Agency. Pandemic influenza A (H1N1)v vaccines authorized via the core dossier procedure. Explanatory note on scientific considerations regarding the licensing of pandemic A (H1N1)v vaccines. 24 september 2009. Accessible a la xarxa [data de consulta: 26-05-2010]. Disponible a: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/60825909en.pdf>
- 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: 2.405-2.413.
- Clark TW, Pareek M, Hoschler K, Dillon H, Nicholson KG, et al. Trial of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent MF59-Adjuvanted Vaccine. *N Engl J Med* 2009; 361: 2.424-2.435.
- Pascua PNQ, Song M-S, Lee JH, Park KJ, Kwon H-i, et al. Evaluation of the Efficacy and Cross-Protectivity of Recent Human and Swine Vaccines against the Pandemic (H1N1) 2009 Virus Infection. *PLoS ONE* 4(12): e8431. doi: 10.1371/journal.pone.0008431.
- Johansen K, Nicoll A, Ciancio BC, Kramarz P. Pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccines in the European Union. *Eurosurveillance* 2009; 14: 19.361.
- WHO. Safety pandemic vaccines. 2009. Accessible a la xarxa [data de consulta: 24-09-2010]. Disponible a: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20091119/en/index.html
- EMA. Pandemic pharmacovigilance weekly update. 2010. Accessible a la xarxa [data de consulta: 20-03-2010]. Disponible a: <http://www.ema.europa.eu/influenza/newsroom/newsroom.html>
- CDC. VAERS. Summary of 2009 monovalent H1N1 influenza vaccine data. Accessible a la xarxa [data de consulta: 20-03-2010]. Disponible a: <http://vaers.hhs.gov/resources/h1n1update#top>