



3.- CONOCIMIENTO ACTUAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS AH1 N1

Características antigénicas de la nueva cepa.

- El virus A (H1N1) 2009, denominado **virus A/California/7/2009**, presenta una composición muy diferente de sus segmentos a las cepas responsables de los casos de gripe estacional desde 1978. El virus causante de la pandemia, es el resultado de una **reordenación entre el virus porcino americano de 1997-1998 y el de Eurasia de 1976**. La combinación de segmentos genéticos no era conocida previamente. Los segmentos proceden del linaje del virus porcino clásico, porcino euroasiático (NA, M); porcino americano (HA, NP y NS) y del componente humano (complejo polimerasas) que tuvo su origen en el virus humano H3N2 aparecido en el 1968. Se desconoce el lugar donde ocurrió la reordenación y cuando se produjo la transmisión o salto de especie a humanos. El virus H1N1 posee una hemaglutinina HA adaptada a la transmisión humana, que genética y antigénicamente diverge respecto a la del virus H1N1estacional (1,2).
- Este virus **no presenta elementos de especial patogenicidad o virulencia**. No se ha introducido ninguna hemaglutinina nueva, ni ninguna proteína PB1 aviar.
- **La circulación de virus pandémico (H1N1) 2009 está muy extendida a nivel mundial**. En la actualidad más del 90% de los virus de la influenza circulantes a nivel mundial, pertenecen a la cepa pandemia (97% en España).
- Hasta el momento el virus ha permanecido **genéticamente estable**.

Aspectos epidemiológicos

En relación con la epidemiológica de la gripe pandémica A (H1N1), en la actualidad se dispone de datos de la infección en los países del hemisferio sur que acaban de salir del invierno y se empieza a disponer de datos en países del hemisferio norte. Es previsible que la pandemia adquiera en el hemisferio norte características similares a las presentadas en los diferentes países del hemisferio Sur.

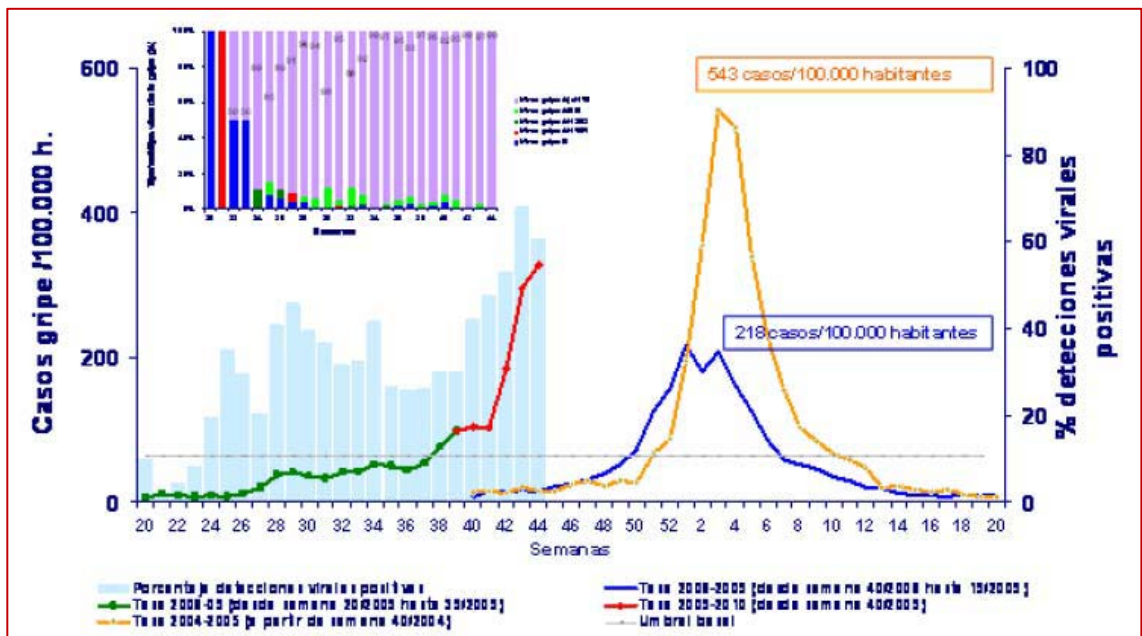
Incidencia

- Los porcentajes de casos declarados en los países del hemisferio sur han sido inferiores a los esperados. En Argentina y Chile, los porcentajes de casos declarados de síndrome gripal han sido, del 2,6 y el 2,1% del total de habitantes de cada país, respectivamente (3).
- La tasa de gripe declarada en atención primaria en la **semana 44/2009 (19/11/2009)** en España fue de **359,85 casos por 100.000 habitantes**. Las mayores tasas de



incidencia de gripe se registran en el grupo de 5-14 años, seguidos de los menores de cinco años (4).

- A partir de los datos proporcionados por la **Red de Médicos Centinelas del Sistema de Vigilancia de Gripe en España** (<http://vgripe.isciii.es/gripe/inicio.do>.) la tasa de gripe en atención primaria en la semana que acabó el 7 de noviembre (semana 44/2009), fue de **327,92 casos por 100.000 habitantes** (5).



Fuente: Ministerio de Sanidad y Política Social

Edad y sexo

- La **distribución por edades** que se observa en la gripe A es inusual y diferente de la gripe estacional. Al igual que ocurre en la gripe estacional, **las mayores tasas de incidencia de infección se ha producido en niños, adolescente y adultos jóvenes (< 30 años)** [2,6,7]. Aproximadamente entre el 70 y 80% de los casos se producen en menores de 30 años, el 50% menores de 18 años (22% en menores de 10 años). Pero a diferencia de la gripe estacional **existe una menor afectación de las personas mayores de 60 años de edad**, que representan sólo entre el 2-5% de los casos (6-8). En los casos declarados en España El grupo de edad más afectado sigue siendo el de 5-14 años (32%), seguido de 0-4 años (5).
- No obstante no parece existir en cifras absolutas un número mayor de afectados por esta gripe en estos grupos de edad en relación con la gripe estacional (8).



- **No existe diferencia de afectación ente sexos** ni en los casos de mayor gravedad (8).

Transmisibilidad

- La **transmisión de la infección no difiere de la gripe estacional**. La transmisión del virus AH1N1 es muy eficaz. La vía principal de contagio es el contacto directo persona a persona por contacto con las secreciones respiratorias de la persona infectada. Al igual que en la gripe estacional la población infantil y adolescentes actúan como reservorios de la cadena de transmisión de la infección.
- El **número de reproducción (R_0)** o promedio de infecciones secundarias causadas por un caso índice estimados oscila entre **1,1 y 1,8**, con mayores valores en los grupos cerrados, especialmente en los centros escolares (8).
- El **periodo de transmisibilidad** parece ser similar al del a gripe estacional: desde un **día antes hasta 5-7 días después** del inicio o tras resolverse los síntomas: este tiempo podría ser más prolongado en niños e inmunodeprimidos (9).
- La **mediana del período de incubación** medio estimado por la OMS es de **3-4 días** (rango: 1-7 días) aunque el período de incubación parece tener una cola más larga que de lo que suele observarse (9). En **España** se han observado periodos que varían **entre 1 y 5 días**. El periodo medio de la gripe estacional es de 2 días (rango: 1-4 días).

Tasa de ataque clínico

- La **tasa de ataque clínica estimada por la OMS oscila entre el 22 y el 33%**. La tasa de ataque de la gripe estacional oscila entre el 5 y 15%.
- Las tasas más elevadas se producen en brotes comunitarios (colegios) situándose entre 30-50%.
- En países del **hemisferio sur las tasas de ataque clínico no han sido muy elevadas**, siendo menores de las estimadas inicialmente (10-13). La tasa de ataque de enfermedad clínica registrada en Argentina y Chile fue superior al 2%. Nueva Zelanda tuvo una tasa más baja (0,11%). Las tasas de ataque de enfermedad clínica durante la semana del pico de la epidemia fueron similares para Argentina, Chile y Nueva Zelanda (entre 0,01 y 0,03%).
- Las **estimaciones iniciales para Europa** se han modificado por la ECDC, fijando una tasa de ataque clínico alrededor del 20% para el primer año de la pandemia

Estimaciones a mediados de mayo de 2010 de los efectos de la infección A/H1N1 para la población general en los países y poblaciones que no han experimentado el primer pico epidémicos durante el verano (6)

Tasa de ataque clínico
Tasa de hospitalización

Hasta el 20% de la población
Hasta de hasta 100/10⁵ habitantes



Tasa de letalidad

Hasta un 25% podría requerir ingreso en UCI
Hasta de hasta $3/10^5$ habitantes

Manifestaciones clínicas:

- El espectro clínico de la gripe A es amplio extendiéndose desde casos asintomáticos hasta infección neumónica grave o sepsis.
- Los datos disponibles indican que **no existen diferencias en las manifestaciones clínicas entre gripe pandémica y estacional** en las manifestaciones de afectación del estado general o en la clínica respiratoria (2,6,9). Por el contrario Si existe una diferencia en las manifestaciones digestivas. Entre un 15-20 de los pacientes con gripe pandémica presentan **manifestaciones digestivas (nauseas, vómitos o diarrea)**, frente al menos del 10 % de la gripe estacional (2,6). Los síntomas gastrointestinales tienen mayor presencia en los casos hospitalizados, principalmente en menores de 15 años (30-40%).
- Existen datos sobre la existencia de un número importante de **casos asintomáticos o levemente sintomáticos**, responsables de la alta propagación del virus entre la población (6) Las estimaciones se derivarán de los estudios serológicos actualmente en curso.
- Las características clínicas de los pacientes hospitalizados con influenza AH1N1 son similares a los períodos de la gripe estacional (6).

Complicaciones

- Los datos disponibles hasta el momento sobre la evolución de la infección por el virus AH1N1 indican que **la tasa de ingresos y la letalidad media es del mismo orden de magnitud o discretamente inferior a la gripe estacional** (14, 15).
- A nivel mundial entre un 1% y 5% de los enfermos requieren hospitalización; entre 15 y 20% de los ingresados deben ser internados en la unidad de cuidados intensivos y entre 2% y 9% fallecen (6,9).
- La mayoría de los casos de gripe A tendrán un curso evolutivo leve con resolución completa de sin necesidad de tratamiento antiviral específico (6,8).

Hospitalización:

- Las **tasas de hospitalización** en los países del hemisferio sur oscilaron entre 2-31,8/ 10^5 (3,13). En relación con el número de infectado el mayor porcentaje de hospitalizaciones se observó en Nueva Zelanda con 21,8%, 0,4% Chile y 0,9% en Argentina (3,13).



- En EEUU y México, entre el 2-6% de los infectados han precisado ingreso hospitalario, en Canadá el 9,2% en Canadá (16).
- Globalmente entre el 5-6% de los pacientes infectados son hospitalizados en Europa (6). Las tasas de hospitalización para la gripe estacional oscila entre 0,5-1,0%.
- En la infección pandémica aumenta el porcentaje de **pacientes jóvenes que son hospitalizados y entre los ingresados en UCI** (66% de los casos graves en Europa son menores de 45 años). En un estudio realizado en EEUU con pacientes graves, el 45% de los hospitalizados por gripe A tenían < 18 años, un tercio entre 18 y 49 años y 5% > 65 años (17). En la gripe estacional los grupos que ingresan con mayor frecuencia son los > 65 años y < 5 años
- En **España en la semana 44** se han producido **553 casos graves** que han requerido hospitalización en UCI (5). La edad media de todos los casos hospitalizados graves es de 36,5 años (mediana: 35 años, rango: 0-85 años). El 10,2% de los casos graves tenían menos de 15 años, 35% entre 15 y 44 años, 13% entre 45 y 64 años y un 3% > 65 años (18).

Letalidad:

- Hasta el día 17 de noviembre de 2009 en todo el mundo se han comunicado alrededor de 6800 fallecimientos (18).
- Según las estimaciones es muy posible que **la tasa de letalidad global** por esta pandemia será menor que la correspondiente a la gripe estacional. Las tasas actuales son menores que las estimadas al inicio de la pandemia. La tasa de letalidad global mundial estimada por gripe A es del 0,6% (rango: 0,1-5,1%). A fecha 17 de noviembre de 2009 el 1,25% de los afectados habían fallecido (19):

Región mundial (OMS, 17/11/2009)	Tasa de letalidad (%)
África	0,53
África Mediterránea	2,37
América	2,37
Europa	0,38
Pacífico Oeste	0,36
Sudeste asiático	1,49
España (17/11/09)	0,014
GLOBAL	1,25

- La tasa de letalidad más alta en el hemisferio sur se ha observado en Nueva Zelanda (0,3%). Argentina y Chile tuvieron tasas similares aunque algo inferiores. En EEUU las tasas oscilan entre 0,5-1%, 0,4% en Méjico (6).
- Las **tasas de mortalidad** en los países del hemisferio sur oscilaron entre 0-3,6/10⁵ La tasa de mortalidad en Brasil fue de 0,39/10⁵ habitantes, 1,26/10⁵ en Argentina, 0,80/10⁵

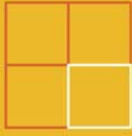


en Chile y $0,22/10^5$ en Canadá (13, 20). En Nueva Zelanda y Australia las tasas fueron similares oscilando entre $0,4$ y $0,8/10^5$ habitantes.

Región (WHO, 9/11/09)	Tasa Mortalidad (10^5)
Argentina	1,44
Chile	0,82
Brasil	0,48
Perú	0,44
Uruguay	0,55
Australia	0,86
Nueva Zelanda	0,43
EEUU	0,60
Reino Unido	0,12
España	0,16

- **En la actualidad la mortalidad relacionada con la gripe A pandémica no es superior a la epidémica.** En un estudio realizado en EEUU con pacientes graves, el 25% de los hospitalizados ingresaron en UCI y 7% murieron. Aunque el número de ingresos en la UCI, debido a la influenza A en 2009 fue 15 veces mayor que la estacional por neumonía viral, la proporción de pacientes fallecidos en el hospital no fue mayor que la que se produjo entre los pacientes con influenza estacional A admitidos en la UCI (17). En Australia el exceso de mortalidad por influenza y neumonía es menor que en las temporadas de gripe estacional recientes (21).
- A nivel mundial más del **70% de los fallecimientos** relacionados con el virus A se han producido en el **grupo de edad de 25-64 años** (51% entre 20 y 49 años). Las cifras de mortalidad son más bajas en niños y adolescentes (22). La **mediana de edad** en los diferentes países oscila entre los **40 y 50 años y la edad media 37 años** (22). En el análisis de 100 casos letales en Méjico al inicio de la pandemia, el 87% de las muertes ocurrieron en personas entre 5 y 59 años y el 71% de los casos presentaron de neumonía grave; los respectivos porcentajes correspondientes a la gripe estacional fueron 17% y 32% entre 2006-2008 (23).
- Entre los fallecidos entre un **50-80% presentan factores de riesgo conocidos para complicaciones de la enfermedad** (6,22).
- En **España** a fecha 19 de noviembre se han producido 115 fallecimientos relacionados con la gripe A (H1N1). La tasa de letalidad desde la semana 27 hasta la 43 es de 0,14 fallecidos por cada mil afectados de gripe A (H1N1). La edad media de los fallecidos en España es de 41,64 años, una mediana de 35,5 años (24).
- La **neumonía grave rápidamente progresiva** de origen viral es la compilación más frecuente en los casos graves y letales (25).

Resumen de la epidemiología:



- **La cepa A/California/7/2009 (H1N1) es una cepa nueva que ha evolucionado a partir de cepas humanas, porcinas y aviares**
 - **Es el resultado de una reordenación entre el virus porcino americano de 1997-1998 y el de Eurasia de 1976.**
 - **Es muy estable genéticamente y muy inmunógena**
 - **Presenta muy baja patogenicidad**
- **Transmisibilidad:**
 - **El virus es altamente transmisible**
 - **No existen diferencias con gripe estacional en:**
 - **Vía de transmisión**
 - **Periodo de transmisibilidad (1 día antes y 7 días después)**
 - **Periodo de incubación (1-7 d)**
- **La distribución etaria es diferente de la gripe estacional:**
 - **Afecta a niños y adultos jóvenes (70-80% son < 30 años, 50% < 18 años y 22% < 10 años**
 - **Menor afectación de los mayores de 60 años (2%)**
- **No existen diferencias en tasas de incidencia, gravedad y de mortalidad entre sexos**
- **Manifestaciones clínicas:**
 - **La mayoría de los casos evolucionan de manera favorable, con una recuperación en pocos días**
 - **Número importante de casos asintomáticos y/o levemente sintomáticos**
 - **No existen diferencias en las manifestaciones con la gripe estacional, excepto mayor frecuencia de síntomas gastrointestinales (15-25%)**
 - **Las características clínicas de los pacientes hospitalizados relacionados con la infección por influenza AH1N1 son similares a los períodos de la gripe estacional**
- **Tasa estimada de ataque en Europa (ECDC): 20%**
- **Tasa de hospitalización estimada en Europa (ECDC): 100/10⁵ habitantes (1-5% de**



los infectados)

- Población joven (0,2% <15 años; 35%, entre 5-44 años; 3% > 65 años)
- 20-25% de los hospitalizados ingresan UCI. El riesgo de ingresar en UCI es 15 veces mayor que en gripe estacional
- 70-80% pertenecen a grupos de riesgo de complicaciones
- Tasa de mortalidad en España: $0,1-0,3/10^5$ habitantes (0,014% de los infectados)
 - 7-20% de los ingresado en UCI fallecen
 - Letalidad similar o inferior a la estacional
 - Los casos graves y letales se producen en adultos jóvenes (70%, 25-64 años)
 - Más del 80% de los fallecido pertenecen a grupos de riesgo (97% en España)
 - Más del 80% fallecen por complicaciones neumónicas consientes en una neumonía vírica o bacteriana grave rápidamente progresiva que origina un síndrome de distress respiratorio y/o shock

4.- CRITERIOS DE ATENCIÓN EN CENTROS

4.1 Síndrome se infección respiratoria aguda que precisa consulta

¿Son suficientemente sensibles y específicos los criterios clínicos utilizados en la actualidad para la definición de caso sospechoso de infección por el virus AH1N1?

- La gripe es una enfermedad con un espectro clínico amplio. Los síntomas más frecuentes son **fiebre, tos, cefalea, dolor de garganta, cansancio y debilidad general, congestión y/o secreción nasal, escalofríos y mialgias, presentes en un 80% o más de los pacientes**. Una quita parte de los casos han cursado con vómitos y/o diarrea. En España los primeros casos diagnosticados y confirmados han presentado tos (91,4%), fiebre (80,8%), malestar general (73,9%), cefalea (64,4%), rinorrea (60,7%), dolor faríngeo (57,3%), mialgias (54,9%) y en menos del 10% vómitos o diarrea (1). La prevalencia de los diferentes síntomas varían con la edad y gravedad
- Existen diferencias clínicas en la infección por virus A según gravedad del cuadro (1,18,24):