

MORTALIDAD DE LA GRIPE Y OBESIDAD

Antonio Guerrero Espejo^a y Mónica Romero Otero^b

Fechas de recepción y aceptación: 5 de marzo de 2010, 31 de marzo de 2010

Resumen: La OMS declaró una pandemia de gripe el 11 de junio del 2009. Se estima que las muertes anuales por gripe estacional y pandémica son similares: están alrededor de 1/10.000 habitantes y son claramente inferiores a las producidas por la gripe aviar. Los grupos de personas vulnerables a la pandemia actual son los obesos (mórbidos), las embarazadas y los pacientes con enfermedad respiratoria (asmáticos, por ejemplo), enfermedad cardiovascular, inmunosupresión o diabetes. La alta prevalencia de la obesidad en series de casos graves de infección por el virus de la gripe A H1N1/2009 es sorprendente y se valora en este trabajo.

Keywords: Influenza A Virus, H1N1 Subtype, Influenza, Human, Obesity, Mortality, Disease Outbreaks, Risk Factors, Fatal Outcome, Comorbidity.

INTRODUCCIÓN

La gripe, enfermedad transmitida por vía aérea, se presenta cada invierno (gripe estacional) y unas tres veces cada siglo (gripe pandémica), acompañada de síntomas respiratorios, mialgias y fiebre (Dolin, 2008; Treanor, 2010). En marzo del 2009, comenzó una epidemia de gripe en México que se extendió con rapidez y que, tras ser denominada pandemia por la OMS el 11 de junio (CDC, 2009; WHO, 2009),

^a Doctor en Medicina. Hospital Universitario de la Ribera.

Correspondencia: Antonio Guerrero Espejo. Hospital de la Ribera, Carretera de Corbera, km 1, 46600-Alzira, Valencia (España). *E-mail:* aguerrero@hospital-ribera.com

^b Doctora en Farmacia. Hospital Universitario de la Ribera.



constituyó la primera pandemia declarada en 40 años (Donalson, 2009). La causa era un nuevo virus influenza A (H1N1) cuyo material genético era un triplete recombinante con genes de virus de la gripe de cerdos, aves y hombres.

El virus se diseminó rápidamente por Europa. A principios de mayo, España había notificado un total de 73 casos que, al igual que en otros países, se hallaban fundamentalmente en relación con viajeros llegados de México (Vaqué, 2009). La percepción de una elevada mortalidad inicial en México de las personas diagnosticadas provocó la alerta mundial frente al nuevo tipo H1N1 del virus de la gripe A. Sin embargo, a medida que la epidemia fue extendiéndose progresivamente a otros países, se fueron diagnosticando relativamente menos casos graves, hasta reducirse a menos del 1% las cifras de mortalidad entre los casos diagnosticados en el laboratorio.

Algunas pandemias famosas, en la Edad Antigua y en la Edad Media, fueron las de la peste. En época contemporánea, el cólera fue una pandemia temida. La gripe fue también protagonista de pandemias en el último siglo.

La “gripe española” de 1918 hasta 1919 asoló muchos países del mundo, pero no existe evidencia de que se iniciara en España. Los medios de comunicación españoles, a diferencia de lo que ocurrió en otros países por circunstancias políticas y de la guerra, relataron el impacto de la gripe, por lo que terminó llamándose *gripe española*. En abril del 2009, también los medios de comunicación, al transmitir noticias procedentes de México, facilitaron la extensión del miedo a lo que en ese momento se llamó “gripe porcina”.

Las epidemias de gripe aparecen cada 1-3 años, desde hace al menos 400 años (Treanor, 2010). Ocasionalmente, se presenta una epidemia mundial que se expande con rapidez. La primera pandemia gripal se detectó en 1580, y desde entonces se han producido más de 30 pandemias.

Se habla de pandemia cuando existe una transmisión sostenida de un microorganismo a humanos en zonas distintas del mundo. La transmisibilidad del virus de la gripe puede estar condicionada por cambios en la conducta que aumentan la transmisión, como las aglomeraciones en lugares cerrados, y por condiciones ambientales más favorables para la supervivencia del virus.

La primera pandemia de gripe del siglo XXI fue una zoonosis en su comienzo, es decir, una infección animal que se transmite al hombre. Las aves acuáticas silvestres suelen ser el reservorio de los virus de la gripe y el linaje o las agrupaciones filogenéticas se distribuyen entre las del hombre y el cerdo americano o euroasiático. El cerdo, actuando como una coctelera, facilita la combinación de genes de diversos virus gripales procedentes de distintos orígenes.



MORTALIDAD DE LA GRIPE ESTACIONAL Y PANDÉMICA

Una pandemia gripal se produce cuando un nuevo virus de la gripe, al que la mayor parte de la población no ha sido expuesta, emerge y se disemina. Dos requisitos fundamentales son la capacidad del virus para replicarse en humanos y la transmisión de persona a persona. En el siglo xx se produjeron tres pandemias. La gripe “española” de 1918 la originó el subtipo A (H1N1) de origen aviar. Las gripes “asiática” de 1957, subtipo A (H2N2), y “de Hong Kong” de 1968, subtipo A (H3N2), se produjeron tras reordenaciones del virus circulante con otro de origen aviar. Con la emergencia del H2N2 en 1957, dejó de circular el virus H1N1 de 1918; este virus reapareció en 1977 (Vaqué, 2009).

Las pandemias se caracterizan por su transmisión rápida por todo el mundo, una presencia de la enfermedad fuera de la estacionalidad habitual (de octubre a abril en el hemisferio norte), múltiples ondas de enfermedad después de la onda principal, tasas elevadas en todos los grupos de edad y altas tasas de mortalidad en adultos jóvenes sanos.

El impacto de la gripe se puede expresar mediante el exceso de casos de neumonía, hospitalización o muertes durante la epidemia. Se estima que las muertes anuales por la gripe estacional y la pandémica son similares (Doshi, 2008), alrededor de 1/10.000 habitantes. Las pandemias de 1957 y 1968 presentaron tasas de mortalidad similares a la gripe estacional (Doshi, 2008), aunque la mortalidad de la pandemia de 1918 posee un valor excepcionalmente alto, en comparación con la mortalidad promedio de otras épocas (10,2/100.000 habitantes en 1940, y 0,44/100.000 en la década de los noventa). En números absolutos, el número de muertes causadas por la pandemia de gripe “española” de 1918 se calculó entre 20 y 40 millones. En la valoración de estas cifras hay que tener en cuenta que las condiciones sanitarias de entonces eran radicalmente distintas a las del siglo XXI. No obstante, tras observar un descenso de la mortalidad de la gripe estacional y pandémica en Estados Unidos desde 1900, no queda claro si, además del papel desempeñado por la mejoría de la sanidad, han contribuido en ello factores ecológicos (Doshi, 2008).

La letalidad de la gripe viene condicionada por la neumonía viral (síndrome de *distress* respiratorio agudo), una sobreinfección bacteriana o la descompensación de una grave enfermedad de base.

Evaluar las tasas de mortalidad durante las epidemias es un ejercicio difícil, ya que los resultados van a depender de muchas variables y de su definición. Por ejemplo, el 27 de mayo del 2009 se calculó en torno al 0,2% en la ciudad de Nueva York, según casos confirmados, pero un estudio telefónico estimó una tasa del 0,0008% en la población neoyorkina (Vaillant, 2009).



Un estudio de Nueva Zelanda refirió una estimación de tasas de fallecimiento del 0,005%, basándose en una vigilancia epidemiológica en la práctica general de enfermedad similar a la gripe. Esta cifra es muy inferior a la estimada en Nueva Zelanda en la pandemia de 1918, que fue del 2% (Baker, 2009).

El número de muertes declaradas a la OMS a 30 de abril del 2010 era 17.919, entre casos confirmados por pruebas de laboratorio; este dato supondría una mortalidad de unos 2,7 casos por millón de habitantes, un año después de iniciada la epidemia (WHO, 2010). Esta estimación infravaloraría la mortalidad de la pandemia, ya que muchas muertes causadas por la gripe no se estudian en el laboratorio o no se reconocen como relacionadas con ésta.

OBESIDAD Y GRIPE PANDÉMICA

Las situaciones de riesgo más frecuentemente asociadas con la pandemia del 2009 fueron la obesidad (en especial, los casos de obesidad mórbida), el embarazo, las enfermedades respiratoria (asma) y cardiovascular, la inmunosupresión, la diabetes y la enfermedad neurológica (WHO, 2009). Esta pandemia ha puesto de manifiesto la especial importancia de dos factores de riesgo: el embarazo y la condición metabólica, incluida la obesidad. A diferencia del embarazo, que constituye un factor de riesgo bien documentado de infección grave y muerte en la gripe estacional y en las pandemias anteriores (Jamieson, 2009; Mullooly, 1986; Rasmussen, 2009), la obesidad no había sido considerada como tal hasta ahora.

La alta prevalencia de la obesidad en series de casos de infección por el virus de la gripe A H1N1/2009 es sorprendente. El papel de la obesidad se ha puesto de manifiesto a partir de pacientes atendidos en cuidados intensivos en la pandemia iniciada en el 2009. Sin embargo, aún no se ha analizado con profundidad si el riesgo está relacionado con complicaciones de la obesidad en cuidados intensivos (CDC, 2009; Malhotra, 2008), con un curso grave de la enfermedad debido a la diabetes, frecuentemente asociada con la obesidad (Wong, 2006), o si la obesidad desempeña un papel específico en la patogénesis de la gripe grave A (H1N1)/2009, por ejemplo, al interferir con la respuesta inmune del huésped, como se ha demostrado en roedores (Smith, 2007).

La obesidad, típicamente definida como un índice de masa corporal de 30 o más, se ha asociado con un mayor riesgo de infección y mortalidad debida a infección, sobre todo en pacientes críticamente enfermos y en pacientes con sepsis (Vachharajani, 2006; Vachharajani, 2008). Los pacientes con obesidad mórbida de UCI tienen tasas más altas de mortalidad y complicaciones en comparación con los pacientes moderadamente obesos (Yaegashi, 2005). Los pacientes muy obesos tienen una mayor prevalencia de



enfermedades concomitantes que confieren un mayor riesgo de complicaciones de la gripe, incluyendo enfermedades crónicas del corazón, pulmón, hígado y enfermedades metabólicas. El riesgo de una mayor mortalidad puede relacionarse con los cambios asociados a la propia obesidad y a las comorbilidades que la acompañan, como la diabetes o la enfermedad vascular periférica. No obstante, no se sabe si la obesidad es un factor de riesgo independiente para las complicaciones graves de la gripe A (H1N1)/2009.

La obesidad tampoco ha sido identificada previamente como un factor de riesgo para las complicaciones graves de la gripe estacional. En un modelo de ratón, con obesidad inducida por la dieta, los ratones obesos tenían una mortalidad significativamente mayor al ser infectados con el virus de la gripe estacional (Smith, 2007).

Un estudio realizado en pacientes ingresados en unidades de cuidados críticos indicó que la obesidad era un factor de riesgo independiente de mortalidad. Un metaanálisis concluyó que la prolongada duración de la ventilación mecánica y un mayor tiempo de estancia, pero no la mortalidad, están asociados con la obesidad (Akinnusi, 2008).

En un estudio en el que se analiza la obesidad como factor de riesgo de hospitalización y muerte durante la pandemia del 2009, se concluye que, en personas mayores de 20 años, la obesidad mórbida, incluso en ausencia de enfermedades de base reconocida, constituye un factor de riesgo más elevado de complicaciones, y potencialmente de muerte, por el virus H1N1 (Morgan, 2010). Otro trabajo, que recoge la experiencia de los primeros seis meses de la pandemia del 2009, asocia la obesidad a una mayor morbilidad, pero no a una mayor mortalidad en pacientes que requirieron hospitalización en áreas críticas (Maritz, 2010). De este modo, los estudios muestran la obesidad como un factor de riesgo en la actual pandemia de gripe A (H1N1), aunque se debe analizar el papel de la obesidad para averiguar si el riesgo está relacionado con complicaciones durante la estancia en cuidados intensivos o con el curso de la enfermedad, debido a la diabetes frecuentemente asociada a ésta (Vaillant, 2009).

Los estudios inmunopatogénicos podrán desentrañar los mecanismos moleculares de la respuesta del huésped al virus de la gripe, que llevan al fallo respiratorio y la respuesta inflamatoria sistémica en un pequeño porcentaje de pacientes. El paciente grave por H1N1 (y por A H5N1) se caracteriza por la presencia de hipercitoquinemia, en la que predominan las citoquinas relacionadas con la respuesta celular (Th1 Th17) (Bermejo-Martin, 2009). El virus en sí parece ser un pobre inductor de la secreción de estos mediadores (Woo, 2010). Son, por tanto, factores del propio huésped, como podría ser la obesidad, los que explicarían las diferentes evoluciones clínicas de los pacientes. Así, se ha descrito que la obesidad parece empeorar la respuesta celular frente al virus de la gripe (Karlsson, 2010).



BIBLIOGRAFÍA

- Akinnusi ME, Pineda LA, El Solh AA. Effect of obesity on intensive care morbidity and mortality: a meta analysis. *Crit Care Med*, 2008; 36: 151-8.
- Baker MG, Wilson N, Huang QS, Paine S, Lopez L, Bandaranayake D, Tobias M, Mason K, Mackereth GF, Jacobs M, Thornley C, Roberts S, McArthur C. Pandemic influenza A(H1N1)v in New Zealand: the experience from April to August 2009. *Euro Surveill*. 2009; 14(34): pii=19319. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19319>.
- Bermejo-Martin JF, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, Rello J, et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit Care*, 2009; 13: R201.
- CDC. Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection-Mexico, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 2009; 58: 467.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, June 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 2009; 58 (27): 749-52.
- Dolin, R. Influenza. En Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson and Loscaldo. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition . USA: McGraw-Hill Companies, 2008.
- Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM, Greaves FEC, Mytton OT, Pebody RG, Yardley IE. Mortality from pandemic A/H1N12009 influenza in England: public health surveillance study. *BMJ* 2009; 339: b5213 doi: 10.1136/bmj.b5213.
- Doshi, P. Trends in recorded influenza mortality: United States, 1900-2004 *Am. J. Public Health*, 2008; 98: 939-45.
- Jamieson, DJ, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 374.9688, 2009: 451-58.
- Karlsson EA, Sheridan PA, Beck MA. Diet-induced obesity impairs the T cell memory response to influenza virus infection. *J Immunol*, 2010; 184: 3127-33
- Malhotra A, Hillman D. Obesity and the lung: 3. Obesity, respiration and intensive care. *Thorax* 63.10, 2008: 925-31.
- Maritz J, Maree L, Preiser W. Pandemic influenza A (H1N1) 2009: the experience of the first six months. *Clin Chem Lab Med*, 2010; 48(1): 11-21.
- Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A, Freedman DS, Taylor TH, Gargiullo P, Belay B, Jain S, Cox C, Kamimoto L, Fiore A, Finelli L, Olsen SJ, Fry AM. Morbid Obesity as a Risk Factor for Hospitalization and Death Due to 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Disease. *PLoS ONE* 5(3): e9694. Published March 15, 2010. Doi:10.1371/journal.pone.0009694.



- Mullooly JP, Barker WH, Nolan TF Jr. Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics. *Public Health Rep.* 101.2 (1986): 205-11.
- Rasmussen SA, Jamieson DJ, Macfarlane K, Cragan JD, Williams J, Henderson Z. Pandemic Influenza and Pregnant Women: Summary of a Meeting of Experts. *Am J Public Health.* 2009. Published on line Jun 18 DOI 10.2105/AJPH.2008.152900.
- Smith AG, Sheridan PA, Harp JB, Beck MA. Diet-induced obese mice have increased mortality and altered immune responses when infected with influenza virus. *J Nutr.* 2007; 137(5): 1236-43.
- Treanor JJ. Influenza Viruses, Including Avian Influenza and Swine influenza. En Mandell, Douglas, and Bennett's. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, seventh edition. Philadelphia, USA: Churchill Livingstone Elsevier, 2010.
- Vachharajani V. Influence of obesity on sepsis. *Pathophysiology.* 15.2, 2008: 123-34.
- Vachharajani V, Vital S. Obesity and sepsis. *J. Intensive Care Med.* 21.5, 2006: 287-95.
- Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A, Barboza P. For the epidemic intelligence team at InVS. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Euro Survey.* 2009; 14(33): pjj19309. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/viewArticle.aspx?ArticleId=19309>.
- Vaqué J, Gil J, Brotons M. Principales características de la pandemia por el nuevo virus influenza A (H1N1). *Med Clin (Barc)*, 2009. Doi:10.1016/j.medcli.2009.09.002.
- Wong CM, Yang L, Chan KP, Leung GM, Chan KH, Guan Y, et al. Influenza-associated hospitalization in a subtropical city. *PLoS Med.*, 2006; 3(4): e121.
- World Health Organization. Word now at the start of 2009 influenza pandemic. [Http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemicphase6_20090611/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemicphase6_20090611/en/index.html) (accessed June, 18, 2009).
- World Health Organization. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries. May 2009. *WER.* 2009; 84: 185-90.
- World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009 - update 98. http://www.who.int/csr/don/2010_04_30a/en/index.html [fecha de acceso 24 de mayo de 2010].
- Woo PC, Tung ET, Chan KH, Lau CC, Lau SK, Yuen KY. Cytokine profiles induced by the novel swine-origin influenza A/H1N1 virus: implications for treatment strategies. *J Infect Dis.*, 2010; 201: 346-53.
- Yaegashi M, et al. Outcome of morbid obesity in the intensive care unit-*J Intensive Care Med.*, 2005; 20(3): 147-54.



