

PANDEMIA DE GRIPE A H1N1 DE 2009 A 2010 EN ARGENTINA

Palabras clave: influenza A (H1N1) - gripe porcina - fases de la pandemia - medidas preparatorias - medidas de contención - medidas de mitigación - genoma viral - oseltamivir.
Key words: influenza A (H1N1) - swine flu - pandemic phases - preparatory measures - containment measures - mitigation measures - viral genome - oseltamivir.

La pandemia de influenza H1N1 ocurrida entre 2009 y 2010 se inició en marzo de 2009, en México cuando se produjo un brote de enfermedades respiratorias por causa de un nuevo virus de influenza A H1N1. Posteriormente, el brote se propagó rápidamente a los Estados Unidos, al Canadá y al resto del mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS), en junio de 2009, elevó el nivel de pandemia al más alto, Fase 6, debido a la transmisión comunitaria en al menos dos continentes.

El virus se generó por un reordenamiento cuádruple de dos cepas porcinas, una humana y otra aviar. La tasa de infección fue más alta en los jóvenes, ya que los adultos tenían inmunidad preexistente contra el virus. Los grupos de riesgo presentaron mayor tasa de complicaciones, entre ellos las mujeres embarazadas que atravesaban el segundo o tercer trimestre. La mayoría de las muertes se relacionaron con insuficiencia respiratoria. En nuestro país, ascendieron a 685 sobre un total de 12 477 casos diagnosticados. Se demostró la eficacia del oseltamivir en aquellos grupos para los cuales su uso fue indicado. Con posterioridad a la pandemia, se incorporó la vacunación antigripal al calendario nacional.

**Juan Antonio Mazzei^{1*} y
Patricia Baré²**

¹ Academia Nacional de Medicina

² IIHEMA - IMEX-CONICET (Academia Nacional de Medicina)

*E-mail: jamazzei@gmail.com

The H1N1 influenza pandemic that took place from 2009 to 2010 began in March 2009 in Mexico, where there was an outbreak of respiratory diseases due to a new influenza A H1N1 virus. The outbreak later spread rapidly to the United States, Canada, and the rest of the world. In June 2009, the World Health Organization (WHO) raised the pandemic level to the highest Phase 6, due to community transmission on at least 2 continents.

The virus was due to a quadruple rearrangement of 2 swine strains, a human strain and an avian strain. The infection rate was higher in younger people because older people had pre-existing immunity to the virus. The risk groups presented a higher rate of complications, among them, pregnant women during the second and third trimesters. Most of the deaths were related to respiratory failure. In our country, 12,477 cases were diagnosed and a mortality rate of 685 inhabitants was recorded. It was shown that Oseltamivir could be useful when indicated. After the pandemic, influenza vaccination was incorporated into the national vaccination schedule.

■ INTRODUCCIÓN

En el siglo XX, se produjeron varias pandemias de gripe o influenza. La primera de ellas, llamada "gripe española", fue causada por el virus H1N1, tuvo una mortalidad calculada en 50 millones de personas y se convirtió en la tercera pandemia más letal de la historia de la humanidad. Las estimaciones de la época indican que infectó a 500 millones de personas a nivel global, lo que correspondía al 27 % de la población mundial. Injustamente se la denominó "gripe española", ya que,

en la posguerra, los gobiernos de Alemania, el Reino Unido, Francia y los Estados Unidos habían censurado los reportes de muertos. Toda vez que España no participó de la Primera Guerra Mundial y, por tanto, no existía censura respecto a la cantidad de decesos informados, dada la cantidad de estos se la denominó "gripe española".

En 1941, la Comisión de Influenza del Comité de Epidemiología de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos estableció un plan integral

para abordar las cuestiones científicas más importantes de la enfermedad. Se evaluaron las vacunas, la eficacia de la profilaxis con sueros inmunes y se estableció un trabajo colaborativo con las universidades, los organismos de salud pública y los sectores militares. Este plan incluyó la evaluación de medidas de aislamiento; la práctica de cuarentena; los controles ambientales; la efectividad de las máscaras; los estudios de campo para definir la clínica, microbiología, patología y las correlaciones epidemiológicas

de la infección y de la enfermedad para los subtipos de virus específicos, así como la evaluación de los regímenes de tratamiento incluida la profilaxis de las sobreinfecciones bacterianas (Gerberding, 2009).

La segunda pandemia de gripe o influenza fue la denominada “gripe asiática”, que se produjo entre los años 1957 y 1958, causada por el virus H2N2. La cantidad de muertos a nivel mundial alcanzó los dos

millones. En esta oportunidad, se aplicaron muchas de las recomendaciones derivadas del plan del mencionado Comité de las Fuerzas Armadas de 1941.

La tercera pandemia de influenza se produjo entre los años 1968 y 1969 y fue denominada “gripe de Hong Kong”; su agente causal fue el virus H3N2. En esta ocasión, murieron a nivel global un millón de personas.

La perspectiva de una nueva pandemia por un virus de gripe denominada “porcina”, en el año 2009, puso en alerta global a los países de los cinco continentes. En la segunda quincena de abril de ese año, se difundieron reportes de casos de un brote epidémico en La Gloria, Perote y Vera Cruz (México) y en California (Estados Unidos). Dichos casos eran producidos por un virus de influenza A H1N1 distinto de los conocidos con anterioridad. México declaró la

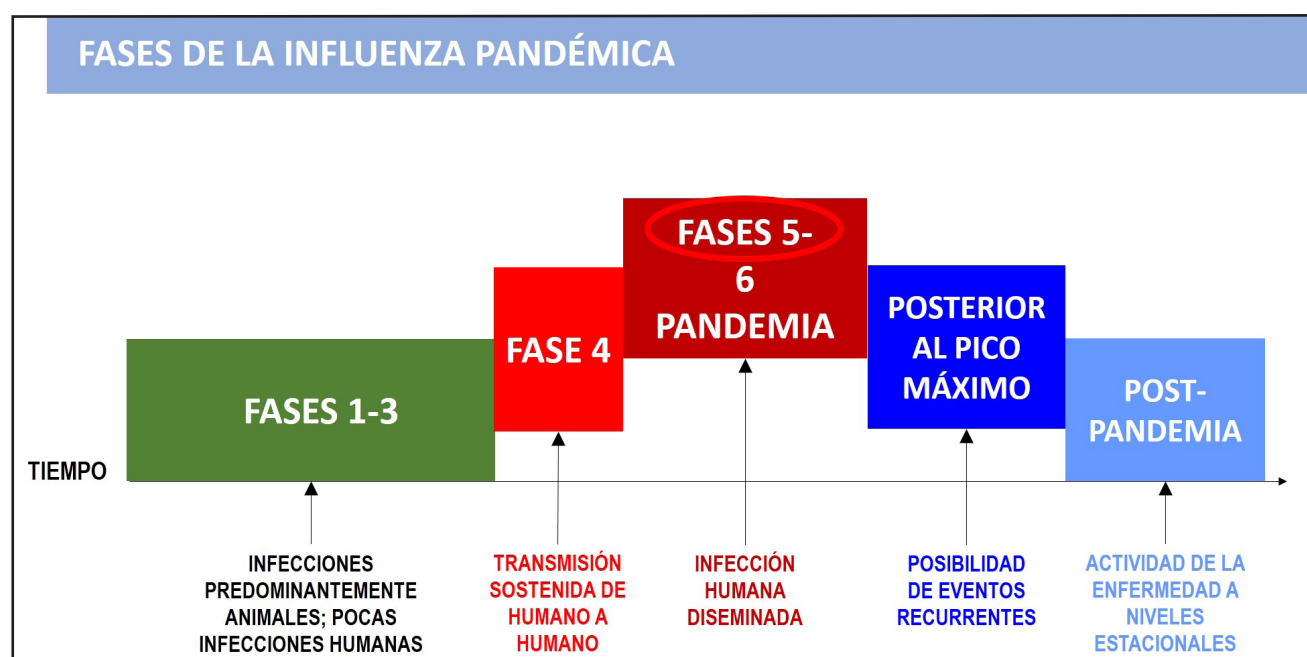


Figura 1: Fases de una pandemia (gráfico OPS).

Fuente: Sociedad Argentina de Infectología (SADI) - Sociedad Argentina de Pediatría (SAP).

(Comité Nacional de Infectología). (2009). Documento sobre infección por Virus de influenza A (H1N1) swl. página 8

- *Fase 1:* no hay virus circulantes en animales que hayan afectado a seres humanos.
- *Fase 2:* hay virus circulantes ya sea en animales domésticos o salvajes que han causado infecciones humanas, que puedan considerarse una posible amenaza de pandemia.
- *Fase 3:* hay virus circulante en animales o recombinado humano-animal que han causado casos esporádicos o en pequeños grupos, pero no se ha demostrado transmisión de persona a persona o, si se produjo, solo fue en casos de contactos íntimos. El riesgo de pandemia es bajo.
- *Fase 4:* hay virus circulantes en animales o recombinado humano-animal con transmisión demostrada de persona a persona y que han causado brotes en comunidades, regiones o países. Esta fase implica un riesgo importante de pandemia, aunque no se puede asegurar que esta se produzca.
- *Fase 5:* se caracteriza por la propagación del virus de persona a persona al menos en dos países de una región de la OMS*. Aunque la mayoría de los países no estarán afectados en esta fase, la declaración de la fase 5 es un indicio claro de la inminencia de una pandemia.
- *Fase 6:* es la fase de pandemia e implica la aparición de un brote en al menos un tercer país de una región OMS distinta de la anterior.

* Las regiones de la OMS son 6: África, América, Europa, Mediterráneo Este, Pacífico Oeste y Sudeste Asiático.

emergencia sanitaria el 23 de abril y, al día siguiente, la OMS advirtió sobre este nuevo virus y declaró la emergencia de salud pública internacional. Para esa misma fecha, en dos condados del Estado de California, se informó sobre dos niños afectados por ese mismo virus.

El día 29 de abril, la OMS cambió la fase de alerta pandémico, que hasta ese momento era 1 a 3 (pocas infecciones humanas), a alerta 4 a 5 (transmisión sostenida de humano a humano y transmisión sostenida diseminada), considerando que existían casos de transmisión entre personas de países de una misma región sanitaria: los Estados Unidos y México. El 11 de junio, la OMS, debido a que se presentaban casos en distintas áreas del mundo, decidió pasar a nivel 6 declarando el comienzo de la primera pandemia de influenza del siglo XXI (Cohen, 2009).

De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS), las fases de las pandemias se dividen en seis, con dos estadios posteriores denominados pospico máximo y pospandemia.

El virus responsable de este brote fue denominado inicialmente “virus de influenza porcina”, y se creyó que la enfermedad se había iniciado en México, pero, posteriormente, se demostró que se originó en cerdos en el Lejano Oriente y habría viajado a América portado por un humano. La progresión de los casos alcanzó su pico máximo en México a las cuatro semanas de detectado el primer caso; en EEUU, a la semana y posteriormente, en la Argentina, a las tres semanas, en lo que se conoce como epidemia explosiva.

■ CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS DE LA GRIPE PORCINA

El virus de influenza A, subtipo H1N1, conocido comúnmente como A H1N1, H1N1 2009 o A(H1N1) pdm09 para distinguirlo de los virus de influenza estacionales A(H1N1) que circularon antes de la pandemia, es una nueva cepa de virus de influenza, perteneciente a la familia *Orthomyxoviridae*. Este virus constituye uno de los subtipos que fue responsable de la “gripe española” en 1918 (virus H1N1 1918). Comparando el H1N1 2009 con el virus de 1918, se encontró que eran muy similares y que solamente 30 aminoácidos de los 4400 que componían el virus eran diferentes. Se documentó una mayor similitud entre los sitios antigénicos del virus emergente en 2009 y el que circuló en 1918 que con respecto al virus de la gripe estacional circulante en años recientes (Igarashi, 2010).

Los virus de influenza A se agrupan en cuatro tipos de virus antigénicamente distintos: A, B, C y D. Se dividen en subtipos según dos proteínas de la superficie del virus: la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). Existen, a su vez, 18 subtipos de hemaglutinina y 11 subtipos de neuraminidasa diferentes: de H1 a H18 y de N1 a N11, respectivamente. La convención de nomenclatura de virus influenza aceptada internacionalmente se basa en estas proteínas.

Los virus de la influenza A y B, cada uno con sus propios subtipos y linajes, son los principales virus estacionales que causan epidemias que circulan en los seres humanos. Los subtipos A(H1N1) y A(H3N2) son los que frecuentemente circulan entre las personas en la actualidad (National Center for Immunization and Respiratory Diseases [NCIRD]).

El virus de influenza A consta de ocho segmentos de ARN monocatenario que expresa 12 proteínas: polimerasa ácida (PA / PA-X), polimerasa básica 1 (PB1 / PB1-F2), polimerasa básica 2 (PB2), hemaglutinina (HA), nucleoproteína (NP), neuraminidasa (NA), proteína de matriz 1 y 2 (M1 / M2), proteína no estructural 1 (NS1) y proteína de exportación nuclear (NEP / NS2). Presenta una estructura esférica de un tamaño de 80 a 120 nm. En su envoltura, presenta dos glucoproteínas, la hemaglutinina y la neuraminidasa, con funciones diferentes. La hemaglutinina es responsable de la adherencia y de la respuesta inmune, ya que contiene sitios antigénicos responsables de inducir anticuerpos neutralizantes, mientras que la neuraminidasa posee actividad enzimática. Una característica fundamental del virus es que, a través de la hemaglutinina, se une a los residuos de azúcares de ácido siálico de la superficie de las células epiteliales de las vías aéreas superiores y los pulmones.

El análisis genómico del H1N1 2009 demostró que contenía 5 genes de diferentes virus: influenza porcina norteamericana, influenza aviar norteamericana, influenza humana, influenza porcina asiática e influenza porcina europea. La teoría más aceptada es que los cerdos pueden combinar genéticamente virus de diversas especies en un proceso denominado *reassortment* o “reordenamiento”, proceso en el que dos cepas diferentes del virus de la influenza (humana y no humana) intercambian sus genes en un reservorio animal común.

La secuenciación genómica completa fue lograda el 27 de abril de 2009 por científicos del Center for Disease Control and Prevention (CDC) de Atlanta, Georgia y científicos de Winnipeg (Canadá) (Roos,

2007). Si bien inicialmente se había denominado al virus como “gripe porcina”, la realidad demostró, como se ha visto, que los distintos genes correspondían no solamente a la gripe porcina sino también a gripes aviarias y humana. La secuenciación completa del virus permitió establecer el genoma viral, compuesto por 8 cadenas simples, no apareadas, que codifican 10 proteínas: hemaglutinina (HA) tipo 1 porcina, presente en la gripe española de 1918; neuraminidasa (NA) tipo 1 porcina; ARN polimerasa aviario (PA); ARN polimerasa, que induce apoptosis (PB1) humano, similar al

de la gripe de 1993; ARN polimerasa 2 (PB2) aviario; nucleoproteína (NP) porcino; proteína matricial (M) porcino y proteínas no estructurales (NS) porcinas.

La alta tasa de mutación, la infectividad entre especies y el cambio antigénico causado por el reordenamiento genético provocaron la aparición de estas nuevas cepas de influenza con potencial pandémico (Smith, 2009). Estas características del nuevo subtipo de virus, hasta entonces desconocido, determinaron que no existiera vacuna para él ni inmunidad preexistente en los niños

(CDC, 2009 a), aunque los adultos de más de 64 años podían presentar anticuerpos de reactividad cruzada contra infecciones anteriores. En este sentido, los adultos de entre 18 y 64 años tenían anticuerpos de reactividad cruzada entre un 6 a un 9 %, mientras las personas de más de 64 años alcanzaban un 33 % (CDC, 2009 b). Este nuevo virus tiene como característica mayor transmisión entre humanos con el agravante de que, como las personas no han estado expuestas previamente a virus similares, no poseen inmunidad adquirida.

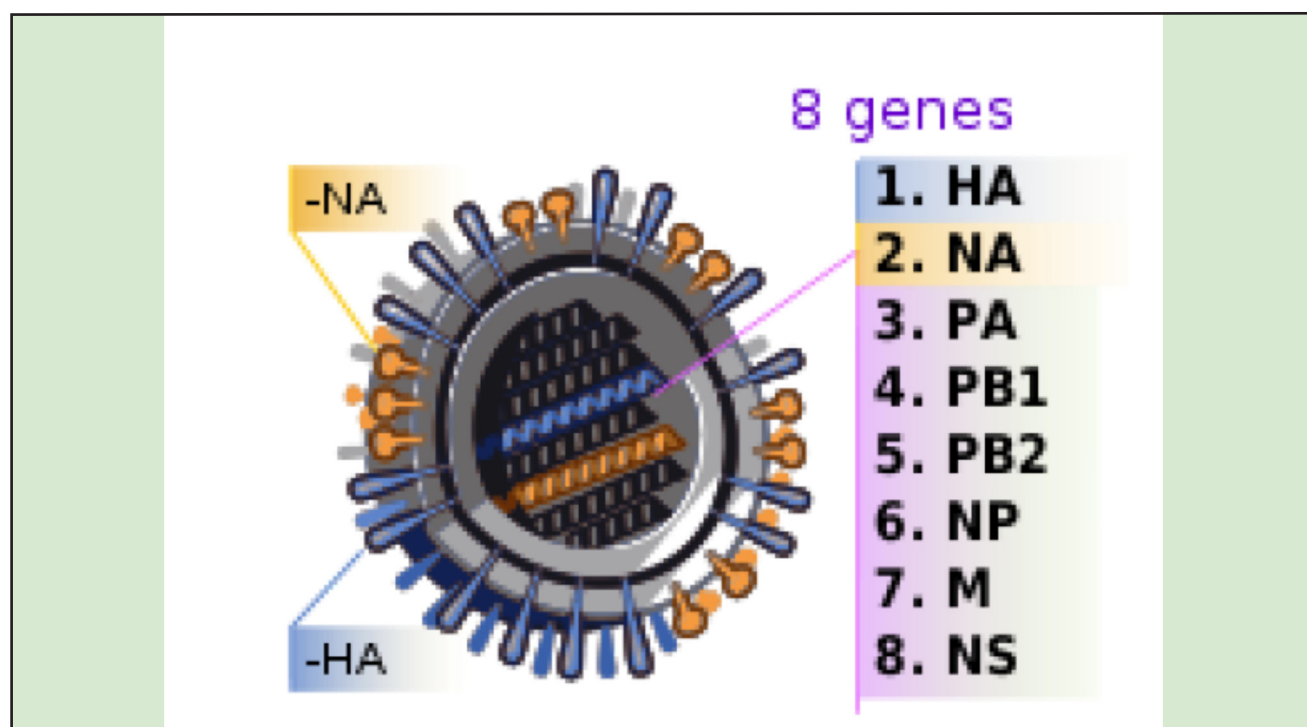


Figura 2: Estructura del virus H1N1 de 2009 y los 8 genes que lo componen.

Fuente: Le Monde, 30.04.09.

1. **HA:** hemaglutinina tipo 1 (H1), porcino. Presente en la gripe española de 1918.
2. **NA:** neuraminidasa tipo 1 (N1), porcino, Eurasia. Ayudó a originar la infección.
3. **PA:** aviario, Norteamérica.
4. **PB1:** humano. Probablemente de la gripe de 1993.
5. **PB2:** aviario, Norteamérica.
6. **NP:** porcino, Norteamérica.
7. **M:** porcino, Eurasia.
8. **NS:** porcino, Norteamérica.

“La fiche d’identité d’un virus inédit” (http://www.lemonde.fr/planete/infographie/2009/04/30/la-fiche-d-identite-d-un-virus-inedit_1187597_3244.html#ens_id=1185166). Le Monde. 30 de abril de 2009

■ PANDEMIA EN ARGENTINA

Ante la perspectiva de la llegada del virus a la Argentina, se tomaron las medidas acordes a las etapas evolutivas de la pandemia. A saber: medidas preparatorias, que incluyen las acciones destinadas a disminuir el impacto de la llegada de la enfermedad en la población; medidas de contención, que se establecen cuando llega la enfermedad al país y empiezan a reportarse casos de contagio y medidas de mitigación, las cuales se establecen cuando el nivel de casos aumenta, se hospitalizan los cuadros más severos y se toman medidas de protección de la sociedad.

El 27 de abril de 2009, se comenzaron a tomar medidas de preparación, cuando todavía no se había registrado ningún caso en el país, y el sistema de salud argentino se declaró en estado de alerta frente a la gripe porcina. El día 28 de abril, teniendo en cuenta que el brote alcanzaba mayor intensidad en México, se suspendieron los vuelos desde ese país a la Argentina, suspensión que se extendió hasta el 15 de mayo. Adicionalmente, se tomaron medidas de prevención en los aeropuertos argentinos, se instalaron sensores de temperatura, se reforzaron las fronteras y se aumentaron las partidas presupuestarias del Ministerio de Salud de la Nación. Hasta ese momento, la infección por H1N1 había registrado casos en Francia, Italia, Gran Bretaña, Alemania, el Canadá, Irán, México, Ecuador, Cuba y los Estados Unidos y constituía una pandemia en la definición propia de esta.

El 7 de mayo de 2009, se tomaron medidas de contención, debido a que una persona adulta de sexo masculino, que había ingresado por vía aérea el 24 de abril procedente de la ciudad de México, presentó

síntomas de gripe A H1N1. En otros países del continente, ya se habían reportado casos de esta enfermedad, y la Argentina fue el octavo país en comunicarlo. El día 22 de mayo, se registró el segundo caso y, posteriormente, el 15 de junio, se produjo el primer fallecimiento: una beba de 3 meses residente en el Gran Buenos Aires. Desde esa fecha, se comenzaron a registrar casos en la ciudad de Buenos Aires y en las provincias de Buenos Aires y Santa Fe, especialmente en la ciudad de Rosario.

El 16 de junio de 2009, comenzaron a implementarse medidas de mitigación en el Gran Buenos Aires, destinadas a estrategias de restricción masiva, incluidas vigilancia epidemiológica y control de los pacientes de riesgo. Los grupos de población más vulnerables para influenza A H1N1 fueron los siguientes:

- Personas en los extremos de la vida.
 - Niños entre 6 meses y 4 años.
 - Adultos mayores de 65 años.
- Pacientes con enfermedades cardiovasculares y pulmonares crónicas.
- Pacientes con enfermedades metabólicas, incluidas la obesidad mórbida con índice de masa corporal (IMC) mayor de 40 kg/m² e la insuficiencia renal.
- Niños y adolescentes con terapia prolongada con ácido acetilsalicílico.
- Pacientes con inmunodeficiencia o tratamiento inmunosupresor.
- Embarazadas en el segundo y tercer trimestre de gestación.

- Niños prematuros, especialmente aquellos con peso menor de 1,5 kg.

También se incluyeron a los trabajadores de la salud y aquellas personas que tenían contacto con pacientes afectados.

Como parte de las medidas de contención, se decidió, a fin de junio de 2009, el cierre de los establecimientos educativos durante todo el mes de julio. En ese mes, la zona más afectada fue el Gran Buenos Aires, donde se había estimado que más de un millón de personas, de un total de 12 millones, podían contraer la enfermedad. Otras medidas incluyeron refuerzos presupuestarios y la compra de dos millones de dosis de oseltamivir que, de acuerdo con los estudios, era efectivo contra el virus H1N1. El 1 de julio, la Corte Suprema de la Nación decidió adelantar el comienzo de la feria judicial de invierno al 6 de julio. El 2 de julio, el Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires decretó el cierre de los lugares de concentración pública. La suspensión de clases se extendió a todos los niveles de educación, como jardines maternos, escuelas primarias y secundarias, tanto públicas como privadas, y a universidades. En el caso de la Universidad de Buenos Aires, se suspendieron las clases por 15 días.

La epidemia alcanzó el pico máximo en la semana del 28 de junio al 4 de julio. A partir de ese momento, los casos comenzaron a disminuir bruscamente. Si bien en forma leve, el virus continuó circulando en el país, y el último deceso se registró el 24 de enero de 2010. De acuerdo a la OPS, los reportes de casos y muertes en las jurisdicciones fueron los siguientes:

Como puede verse en esta tabla, durante la pandemia de Gripe H1N1, se presentaron 12 477 casos y se registraron 685 muertes en todo el país. En la figura siguiente, se observa la evolución de la pandemia en la Argentina.

La tasa de mortalidad fue mayor en la ciudad de Buenos Aires, con 6,67 muertos cada 100 000 habitantes, seguida por las provincias de Santa Cruz (4,35); San Luis (3,48); Río Negro (3,00); Santa Fe (2,73); Neuquén (2,33) y Misiones (2,10); en el resto de las jurisdicciones, los valores fueron inferiores. Inicialmente, con la aparición del nuevo virus, se temió que la tasa de mortalidad fuera mayor que la de otros casos de influenza, pero, afortunadamente, a medida que la pandemia avanzaba a nivel mundial, se vio que la mortalidad era menor que la de la gripe común.

Como es sabido, la influenza es una enfermedad que se ve favorecida durante la temporada de invierno, por lo cual se tomó como medida, dentro de la fase de contención, cerrar escuelas y prolongar las vacaciones de invierno. Esta medida se extendió durante los meses de junio y julio.

El virus de influenza A H1N1 es sensible a antivirales inhibidores de la neuraminidasa: zanamivir y oseltamivir, pero resistente a los antivirales del grupo adamantano: rimantadina y amantadina. Se recomendó, por ello, la utilización de oseltamivir en aquellos casos que presentaban condiciones médicas determinadas, tales como:

Niños menores de 1 año con factores de riesgo de complicación de influenza. La Food and Drug Administration (FDA) y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT)

Tabla 1: Vigilancia de la Pandemia de gripe A (H1N1). (2009), Organización Panamericana de la Salud (<http://new.paho.org/hq/images/atlas/en/atlas.html>), del 17 de mayo de 2009 hasta el 29 de octubre 2009 (semana epidemiológica 20 a 42).

Jurisdicción	Casos	Óbitos	Mortalidad c/100000 habitantes
Ciudad de Buenos Aires	4542	204	6,67
Santa Cruz	253	11	4,35
San Luis	61	8	3,48
Río Negro	253	21	3,00
Santa Fe	760	89	2,73
Neuquén	271	13	2,33
Misiones	195	23	2,10
Provincia de Buenos Aires	2888	207	1,36
Corrientes	179	13	1,27
La Pampa	139	4	1,18
Entre Ríos	199	12	0,95
Córdoba	1327	40	0,77
Sam Juan	41	5	0,71
Santiago del Estero	110	6	0,69
Chubut	170	3	0,64
Formosa	129	3	0,53
Mendoza	158	10	0,45
Salta	91	5	0,40
Tucumán	50	5	0,35
Chaco	157	2	0,19
Jujuy	259	1	0,14
Tierra del Fuego, Antártida e Islas del Atlántico Sur	187 (+8)	+1	-
La Rioja	55	?	?
Catamarca	3	-	-
Total	12477	685	5,4

aprobaron también la utilización en niños menores de 1 año.

Infección sospechada o confirmada antes de las 48 horas de inicio de los síntomas.

La utilización del oseltamivir en adultos, administrado dentro de las 48 horas del comienzo de los síntomas, redujo en un 30 % la duración de la enfermedad (a 1 día y medio);

en un 38 % la intensidad de los síntomas y permitió un más rápido retorno a la actividad comparado con placebo. Asimismo, se observó un 55 % de disminución del riesgo de desarrollo de neumonía y un 59 % de reducción de las hospitalizaciones. En los adultos en que se sospechaba infección con virus de influenza A H1N1, la indicación fue iniciar la toma de oseltamivir dentro de las 48 horas de presentados los

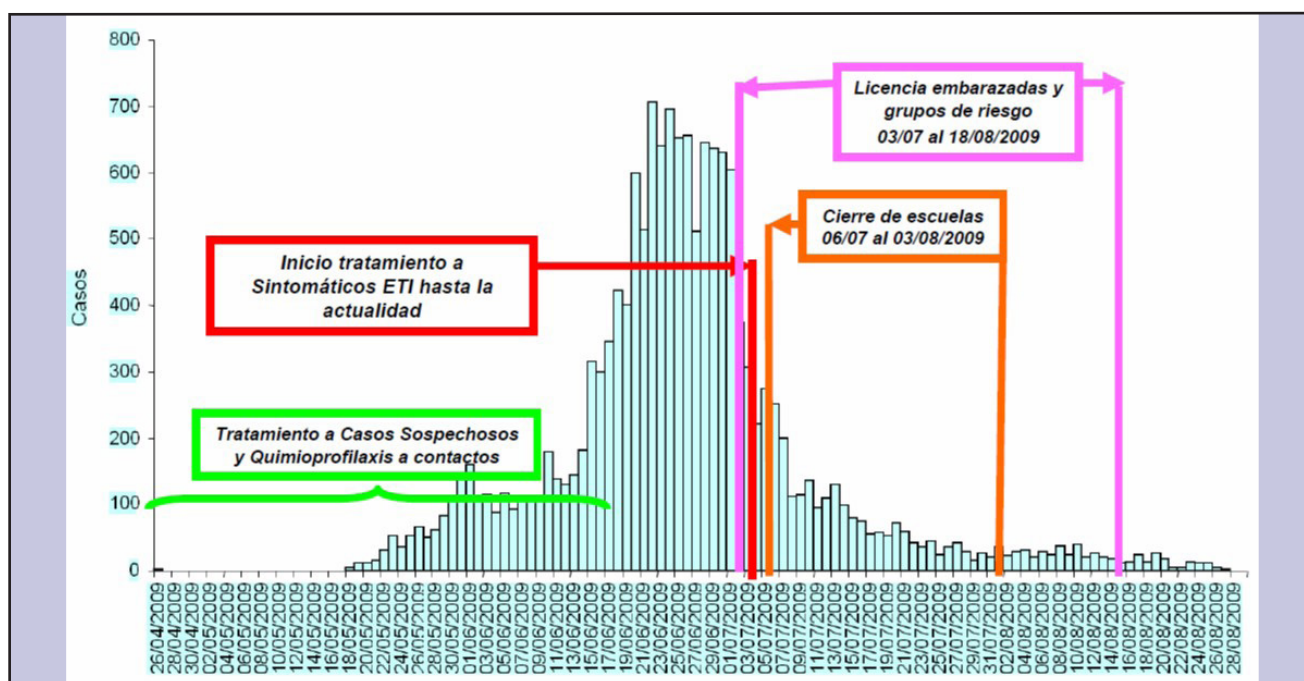


Figura 3: Modalidades de tratamientos y medidas de salud pública aplicadas en la pandemia de influenza A pandémica (H1N1) 2009- Argentina. Abril-Septiembre 2009 – Ministerio de Salud – Presidencia de la Nación – Sala de Situación Influenza A H1N1

síntomas y continuarlo durante 5 días, con aislamiento domiciliario durante una semana a partir del inicio de los síntomas o hasta su desaparición.

El 18 de septiembre de 2010, luego de más de 1 año de la declaración de alerta pandémica fase 6, el comité de emergencias de la OMS decretó el final de dicha fase y el comienzo del período pospandémico, ya que los casos de infección por virus A H1N1 habían disminuido significativamente, aunque aún perdurarían durante varios años (OMS, 2010).

■ ENSEÑANZAS DE LA PANDEMIA

La nueva pandemia H1N1 2009 – 2010 fue causada por el virus Influenza A, subtipo H1N1, denominado “virus H1N1/09” pandémico por la OMS. El origen de la infección fue una variante de la cepa H1N1 con material genético

de una cepa aviaria, dos cepas porcinas y una humana que sufrió una mutación en el cerdo y produjo un heterocontagio a los humanos.

Inicialmente, se pensó que el virus podría tener un origen en los laboratorios y que, con posterioridad, se podría haber escapado de ellos. Después de considerar esta hipótesis, la OMS concluyó que el origen del virus era natural y no derivado de un laboratorio (Gibbs, 2009; Bloomberg).

Si bien los primeros casos se registraron en México y en los Estados Unidos, se aceptó que el virus había llegado a esos países portado por cerdos.

Quedó establecido que la transmisión viral se producía a través de secreciones respiratorias o por contacto con superficies contaminadas, en las que el virus podía sobrevivir por espacio de 2 a 8 horas.

La pandemia H1N1 permitió tomar conciencia de la importancia de las medidas de control y del tratamiento adecuado de los casos con la utilización de medicamentos antivirales activos contra el virus.

La enfermedad no tuvo una virulencia ni una tasa de mortalidad mayores que las de la gripe común y, si se considera a nivel global, su mortalidad fue menor.

A partir del año 2011, se incorporó en el calendario nacional de vacunación la vacuna antigripal para los grupos de riesgo.

La influenza se considera una zoonosis, es decir, una enfermedad o infección que se presenta en animales y que puede ser transmitida en condiciones naturales al hombre.

El desarrollo de la vacuna mostró una respuesta inmune adecuada, y la OMS y el CDC ratificaron que es

segura para su aplicación en humanos (CDC, 2010).

■ BIBLIOGRAFÍA

- Bloomberg L.P. (2009). Dirección URL: <https://www.bloomberg.com/news/articles/2009-04-26/swine-flu-emergency-caused-by-new-variant-of-old-bug>. [Recuperado el 25.10.2021]
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2009) "Update: Novel Influenza A (H1N1) Virus Infections — Worldwide, May 6, 2009. Morbidity and mortality weekly report", 8.05.2009. Dirección URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5817a1.htm>. [Recuperado el 7.10.2009]
- (2009) "Update: Some immunity to H1N1 Flu found in seniors", 21 de mayo.
- (2010) "Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)". Dirección URL: <http://www.cdc.gov/media/pressrel/2010/r100224.htm>. [Recuperado el 16.10.2021]
- Cohen, J., Enserink M. (2009), "As swine flu circles globe, scientist grapple with basic questions", *Science* 324: 572-573.
- (2009) "Swine flu. After delay, WHO agrees: the 2009 pandemic has begun", *Science* 324:1496-1497
- Gerberding, J.L. (2009) "Influenza in 2009: New Solutions, Same Old Problems", *JAMA* 302:1907-1908.
- Gibbs, A.J., Armstrong, J.S., Downie J.C. (2009). "From where did the 2009 'swine-origin' influenza A virus (H1N1) emerge?", *Virology Journal* 6:207.
- (2009) "H1N1 virus genome: 'This is a world first'." Cape Town: Independent. Agence France Press. Dirección URL: http://www.iol.co.za/index.php?art_id=nw20090506191835578C369647&click_id=31&set_id=1. [Consultado el 6.05.2009]
- Igarashi, M., Kimihito, I., Yoshida, R., Tomabechi, D., Kida, H., Takada, A. (2010). "Predicting the Antigenic Structure of the Pandemic (H1N1) 2009 Influenza Virus Hemagglutinin". *PLoS ONE* 5: e8553
- Le Monde (2009), "*La fiche d'identité d'un virus inédit*". Dirección URL: www.lemonde.fr/planete/infographie/2009/04/30/la-fiche-d-identite-d-un-virus-inedit_1187597_3244.html#ens_id=1185166, 30 de abril de 2009.
- National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD) y Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Dirección URL: <https://www.cdc.gov/ncird/flu.html>, [recuperado el 14 de octubre de 2021].
- Organización Mundial de la Salud (2010) "H1N1 (2009) período pospandémico". Dirección URL: www.who.int/mediacentre/2010/h1n1_vpc_20100810/index.html
- Richardson, J.C., Akkina, R.K. (1991). "NS2 protein of influenza virus". *Archives of virology*. 116:69-80.
- Roos, R. (2007) "New swine flu virus supports 'mixing vessel' theory". Center for Infectious Disease Research and Policy (CIDRAP). Dirección URL: <https://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2007/12/new-swine-flu-virus-supports-mixing-vessel-theory>, [recuperado el 7.10.2021].
- Smith, G.J.D., Vijaykrishna, D., Bahl, J., Lycett, S.J., Worobey, M., Pybus, O.G. et al. (2009), "Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic". *Nature*, 2009; 459(7250):1122-1125.
- Organización Panamericana de la Salud, Vigilancia de la Pande-mia de gripe A (H1N1). (2009). Dirección URL: <http://new.paho.org/hq/images/atlas/en/atlas.html>, del 17 de mayo de 2009 hasta el 29 de octubre 2009 (semana epidemiológica 20 a 42