

ORIGINAL

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

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

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

(2) CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

(3) Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

(4) Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

(5) Hospital Reina Sofía de Tudela

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

RESUMEN

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

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

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

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

Palabras clave: Gripe. Pandemias. Variación estacional.

ABSTRACT

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

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

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

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

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

Keywords: Influenza. Seasonal variation. Pandemics.

Correspondencia:

Jesús Castilla.

Instituto de Salud Pública

Leyre 15

31003 Pamplona

jeastile@navarra.es

INTRODUCCIÓN

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

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

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

SUJETOS Y MÉTODOS

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

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

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

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

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

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

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

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

RESULTADOS

Descripción de la onda gripal pandémica del verano

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

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

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

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

Descripción de la onda gripal pandémica del otoño

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

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

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

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

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

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

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

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

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

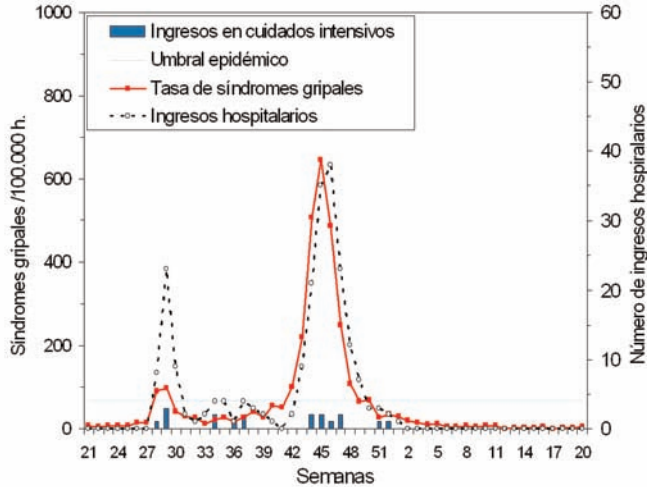


Figura 2
Número de identificaciones de virus de la gripe por semanas y porcentaje de frotis positivos en pacientes de la red de médicos centinela

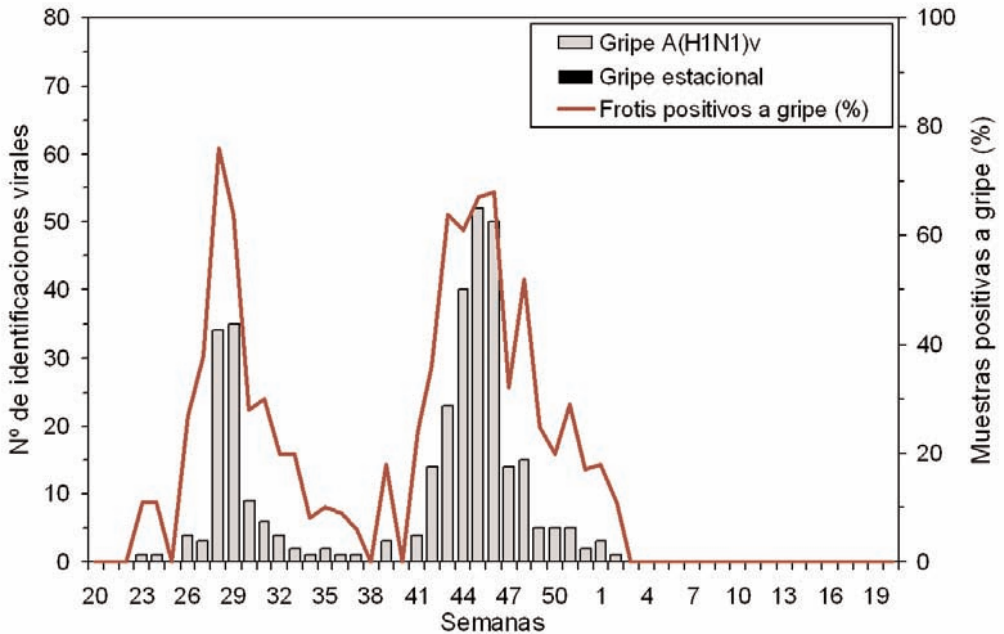


Tabla 3
Comparación de manifestaciones clínicas entre los casos de gripe con confirmación por laboratorio diagnosticados en verano (semanas 21 a 39 de 2009) y del otoño-invierno (semanas 40 de 2009 a 20 de 2010)

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

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

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

Comparación de los casos de gripe confirmados en los dos periodos

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

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

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

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

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

DISCUSIÓN

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

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

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

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

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

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

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

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

AGRADECIMIENTOS

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

BIBLIOGRAFÍA

- Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet*. 2003;362:1733-45.
- Reichert TA, Simonsen L, Sharma A, Pardo SA, Fedson DS, Miller MA. Influenza and the winter increase in mortality in the United States, 1959-1999. *Am J Epidemiol*. 2004;160:492-502.
- Tang JW, Lai FY, Nymadawa P, Deng YM, Ratnamohan M, Petric M, et al. Comparison of the incidence of influenza in relation to climate factors during 2000-2007 in five countries. *J Med Virol* 2010;82(11):1958-65.
- Lessler J, Reich NG, Cummings DAT and the New York City Department of Health and Mental Hygiene Swine Influenza Investigation Team. Outbreak of 2009 pandemic influenza A (H1N1) at a New York city school. *N Engl J Med*. 2009;361:2628-36.
- Zhao H, Joseph C, Phin N. Outbreaks of influenza and influenza-like illness in England and Wales, 2005/06. *Euro Surveill*. 2007;12(5):E3-4.
- Andreasen V, Viboud C, Simonsen L. Epidemiologic characterization of the 1918 influenza pandemic summer wave in Copenhagen: implications for pandemic control strategies. *J Infect Dis*. 2008;197:270-8.
- New influenza A/H1N1 virus: global epidemiological situation, June 2009. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;84:249-57.
- Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med*. 2009;361:1945-62.
- European Centre for Disease Prevention and Control. European Influenza Surveillance Network (EISN). Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EISN/Pages/home.aspx>
- ICPC-2. International Classification of Primary Care, 2nd edn. Oxford: Oxford University Press, 1998.
- Castilla J, Arregui L, Baleztena J, Barricarte A, Bruggos A, Carpintero M, et al. Incidencia de la gripe y efectividad de la vacuna antigripal en la temporada 2004-2005. *An Sist Sanit Navar*. 2006;29:83-92.
- Cauchemez S, Valleron AJ, Boëlle PY, Flahault A, Ferguson NM. Estimating the impact of school closure on influenza transmission from Sentinel data. *Nature*. 2008;452, 750-754.
- Chao DL, Halloran ME, Longini IM Jr. School opening dates predict pandemic influenza A(H1N1) outbreaks in the United States. *J Infect Dis*. 2010;202:877-80.
- Lowen A, Palese P. Transmission of influenza virus in temperate zones is predominantly by aerosol, in the tropics by contact: a hypothesis. *PLoS Curr*. 2009;RRN1002.
- Lowen AC, Steel J, Mubareka S, Palese P. High temperature (30 degrees C) blocks aerosol but not contact transmission in influenza virus. *J Virol*. 2008;82:5650-2.
- Johansen K, Nicoll A, Ciancio BC, Kramarz P. Pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccines in the European Union. *Euro Surveill*. 2009; 14:245-51.

17. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med.* 2009; 360:2605-15.

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

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

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

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

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