
Pandemia de gripe año 2009.

¿Estamos preparados para responder?

Carmen Amela Heras^a,

Isabel Pachón del Amo^b y M.^a José Sierra Moros^b

^aMédico epidemiólogo. DISSC. Presidencia del Gobierno.

^bMédicos epidemiólogos. Ministerio de Sanidad y Política Social.

Introducción

El pasado 11 de junio la Directora General de la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaraba que la primera pandemia de gripe del siglo XXI había comenzado¹.

Todo empezó cuando el 18 de abril Estados Unidos, a través del Centro Nacional de Enlace del Reglamento Sanitario Internacional (2005), notificó a la Organización Panamericana de la Salud (OPS), que sus laboratorios habían identificado un nuevo virus de la gripe A/H1N1, en muestras procedentes de dos personas con síntomas gripales. Poco después el laboratorio de referencia de Canadá identificó el mismo virus en muestras procedentes del Estado mexicano de Veracruz. Los servicios de salud pública de México habían advertido un aumento en el número de

casos de cuadros gripales desde el 18 de marzo.

A partir de ese momento se confirmó que un nuevo virus de la gripe estaba circulando ampliamente en México, transmitiéndose por vía respiratorio de persona a persona.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró primero, el 25 de abril, que el brote era “una emergencia de salud pública de importancia internacional”, según lo establecido en el RSI-2005. El 27 de abril verificó que la transmisión persona a persona estaba causando brotes a nivel comunitario (fase 4 del Plan de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de la OMS²). El 29 de abril confirmó la difusión interhumana del virus en al menos dos países de una región de la OMS (fase 5) y, por último, el 11 de junio, tras la evidencia de que el nuevo virus estaba causan-

do brotes comunitarios en varios países en más de un continente, declaró que la pandemia había comenzado (fase 6).

¿Qué hemos aprendido de anteriores pandemias?

Las pandemias de gripe han acompañado a la humanidad por siglos; la periodicidad entre pandemias no es constante, oscilando entre 10 y 50 años. En el siglo XX se contabilizaron tres pandemias, siendo la que produjo mayor mortalidad la conocida como “gripe española”. Esta, que tuvo lugar entre 1918 y 1919, se estima que causó entre 50 y 100 millones de muertes.

Según la OMS las pandemias de gripe son causadas por virus totalmente nuevos o que no han tenido recientemente una gran circulación en la población humana³. Las epidemias estacionales de gripe están causadas por subtipos del virus de la gripe que circulan habitualmente. Cada pandemia es distinta a la anterior, no sólo porque el virus de la gripe es diferente al que circulaba previamente, sino también por la frecuencia, la distribución y la gravedad de la enfermedad que causan.

Durante el siglo XX se han realizado numerosas investigaciones sobre las pandemias de gripe, debido a que periódicamente se repiten y causan gran morbilidad y mortalidad en la población de todas las partes del mundo casi simultáneamente. A pesar de todo lo estudiado, hasta ahora no se han identificado los factores que las desencadenan, y como consecuencia no se puede determinar cuándo ocurrirán⁴.

Un aspecto importante a tener en cuenta es la capacidad del virus para mutar a lo largo de la pandemia, cuanto más se transmita el virus de persona a persona mayor probabilidad habrá de que surja una nueva cepa que puede ser más virulenta. Estas mutaciones permiten que el virus encuentre nuevos susceptibles, y que la incidencia vuelva a aumentar. En las pandemias anteriores pueden observarse varias ondas durante su evolución.

A continuación, en la figura 1, se presentan las tres ondas de mortalidad por gripe y neumonía registradas en el Reino Unido durante la pandemia de 1918-1919⁵.

El nuevo virus que provoca una pandemia en ocasiones tiene mayor incidencia en los grupos de población

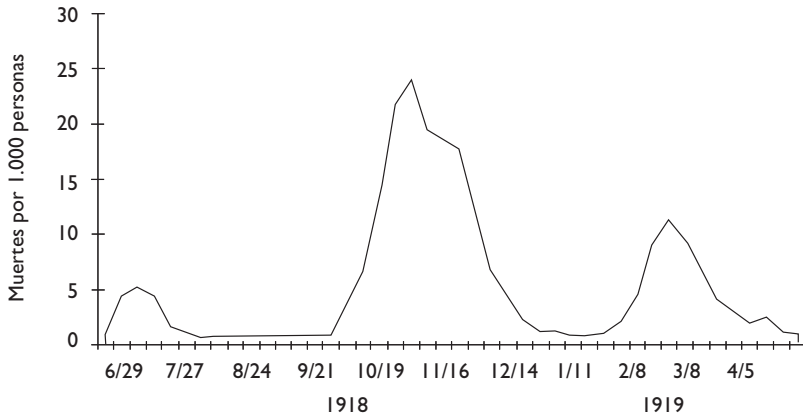


Figura 1. Mortalidad por gripe y neumonía en el Reino Unido durante la pandemia de 1918-1919.

menos afectados durante las epidemias estacionales. Por ejemplo, como se observa en la figura 2 A, durante la pandemia de 1918-1919 se registró un exceso de mortalidad en jóvenes y niños cuando se comparó con la mortalidad media en el periodo 1913-1917. El mismo efecto se puede ver en la figura 2 B, donde se muestra la tasa de mortalidad por gripe y neumonía en Estados Unidos en los años interpandémicos 1911-1917 (línea discontinua) y durante la pandemia de 1918 (línea continua)⁶.

Las epidemias estacionales de la gripe generalmente afectan al 10% de la población, y de estos, alrede-

dor del 50% desarrollan síntomas. El número de muertes suele ser proporcional al número de personas afectadas, generalmente del 0,1%. La mayoría de las muertes se producen en personas mayores y en población con enfermedades crónicas como cardiopatías, enfermedades respiratorias o alteraciones metabólicas. Los servicios asistenciales durante las semanas de mayor incidencia suelen verse desbordados⁷.

Todos los años la OMS establece la composición de la vacuna estacional; esta vacuna protege frente a la infección y reduce la tasa de hospitalización entre la población vacunada.

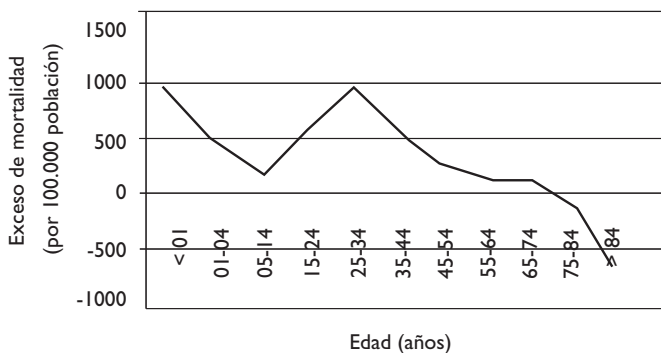


Figura 2A

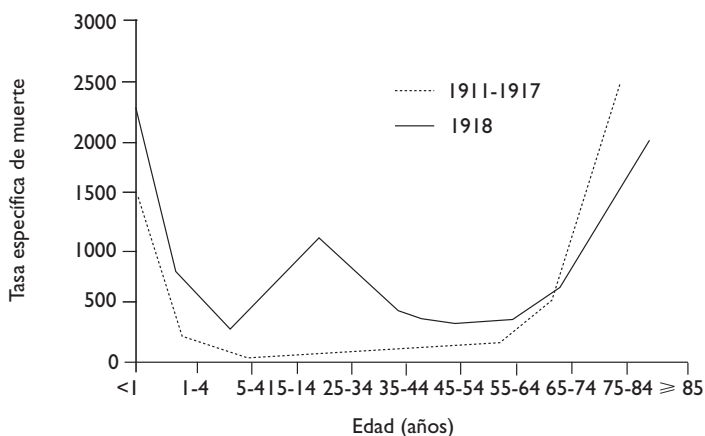


Figura 2B

Figura 2. A. Exceso de mortalidad en jóvenes y niños durante la pandemia de 1918-1919 comparada con la mortalidad media en el periodo 1913-1917. B. Tasa de mortalidad por gripe y neumonía en Estados Unidos en los años interpandémicos 1911-1917 (línea discontinua) y durante la pandemia de 1918 (línea continua).

Hasta el momento, el impacto de las vacunas antigripales sobre la evolución de la epidemia no se ha podido determinar, teniendo en cuenta las características de las vacunas utilizadas y las coberturas de vacunación alcanzadas.

¿Cuándo comenzó la preparación para una nueva pandemia?

En el año 2003 se detectó una enfermedad respiratoria grave causada por un nuevo virus de la gripe A, el virus aviar H5N1, que ya había cau-

sado enfermedad en 1997 a 18 personas en Hong Kong. En todos los casos se confirmaba que el enfermo había estado en contacto con aves infectadas por dicho virus. Este hecho fue interpretado por la OMS como una señal de que una nueva pandemia podía estar cerca.

Cuando en el año 2003 China notificó el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), se puso de manifiesto que ningún país se encontraba a salvo de que en su territorio entrara un agente infeccioso emergente. La situación definida por la aparición de un nuevo virus de origen desconocido, que se transmitía de persona a persona, presentaba una tasa de mortalidad cercana al 5%, y no había un tratamiento eficaz para combatir la infección, creó gran alarma social en todo el mundo y tuvo repercusiones negativas en las economías de los países más afectados.

El SARS puso en evidencia que las enfermedades infecciosas hoy en día, con la globalización, pueden propagarse a gran velocidad. El virus, en pocas semanas, llegó a 37 países, afectando a más de 8.000 personas y causando 774 muertes. El 15 de marzo de 2003 la OMS declaró que el SARS constituía “una amenaza para la salud

mundial”, y a finales de septiembre la epidemia había sido contenida, aunque no se podía descartar que volviera a rebrotar con posterioridad. Las medidas de salud pública utilizadas para controlar la epidemia fueron el aislamiento de los casos y la cuarentena de las personas expuestas.

Esta experiencia permitió extraer numerosas enseñanzas. A nivel internacional se hizo evidente la importancia de que existiera un organismo coordinador de la información y de la respuesta ante este tipo de emergencias sanitarias; la OMS ejerció este papel abiertamente durante esta crisis sanitaria. Las redes de laboratorios de la OMS consiguieron, en menos de un mes, identificar el agente infeccioso causante de la epidemia, una cepa de coronavirus desconocida. La información sobre la evolución se actualizaba diariamente en la página web de la OMS.

Se vio la necesidad de que todos los países dispusiéramos de un sistema de vigilancia epidemiológica capaz de detectar la aparición de los primeros casos, e investigar las características de la enfermedad y los factores que pueden afectar a la transmisión en la población. Sólo a partir de la información así obtenida los ser-

vicios de salud pública pueden comenzar a poner en marcha las actividades de contención en el foco y facilitar la información relevante a nivel nacional, y desde este nivel a los organismos internacionales, garantizando la transparencia en la información relacionada con la emergencia y su gestión.

Desde finales de 2003 el virus de la gripe aviar A/H5N1 se ha ido extendiendo; esta vez la infección avanzó rápidamente por los países del Sureste Asiático, debido a la densidad de aves de corral existentes en estos países, a los movimientos comerciales de aves y sus productos y a la transmisión de la infección a través de aves silvestres. En los últimos años, más de 50 países en tres continentes (Asia, África y Europa) han notificado brotes de gripe aviar A/H5N1 a la Organización Internacional de Epizootias (OIE), y desde entonces el virus se ha hecho endémico en el Sureste Asiático. Simultáneamente se han ido detectando casos en personas que tenían estrecha relación con aves enfermas o vivían en zonas en donde se habían identificado brotes en aves. Hasta el momento no hay evidencias de transmisión eficiente de persona a persona.

Diferencias entre las condiciones en que tuvo lugar la pandemia de 1918-1919 (peor escenario imaginable) y las existentes en la actualidad

La pandemia de 1918, con su elevada tasa de mortalidad, superior al 2,5%⁸, se considera como el peor escenario posible y, por ello, se utiliza como referencia cuando se habla de una pandemia de gripe. Aunque hubiera una pandemia de las mismas características, la situación en el mundo en 1918 y en 2009 es tan distinta que, inevitablemente, van a presentarse situaciones diferentes.

En el año 1918 el mundo estaba en medio de la Primera Guerra Mundial, la población mundial era de aproximadamente 1.500 millones de habitantes, no se habían descubierto los antibióticos, ni las vacunas o los antivirales. Los sistemas sanitarios estaban desarrollándose y los sistemas de salud pública apenas recogían información de algunas enfermedades.

En 2009, en el mundo hay cerca de 7.000 millones de habitantes, estamos en la era de la globalización y las personas y las mercancías se mue-

ven a gran velocidad. Disponemos de vacunas, antibióticos y antivirales, aunque no en cantidades suficientes para atender todas las necesidades que puedan presentarse durante la pandemia. Los sistemas sanitarios, en cuanto a acceso y servicios, han mejorado en una parte del mundo, aunque en otros muchos países siguen mostrando grandes deficiencias. El desarrollo de las tecnologías de la comunicación ha facilitado el intercambio en tiempo real de la información. La OMS actualiza diariamente el número de casos confirmados en el mundo. La secuenciación del nuevo virus estuvo desde los primeros momentos disponible para todos los laboratorios.

Es evidente que el mundo ha cambiado, pero la preparación para hacer frente a una nueva pandemia también pone en evidencia que el mundo es desigual, mientras que unos países han elaborado planes de preparación, han comprado antivirales, disponen de servicios asistenciales bien equipados y accesibles a toda la población, otros presentan un escaso desarrollo de sus servicios asistenciales con pocos recursos disponibles y con dificultades de accesibilidad.

La prevalencia de enfermedades crónicas, de especial relevancia por la tendencia del nuevo virus A/H1N1 a causar infecciones más graves y mortales en las personas que las padecen, ha aumentado en todos los países del mundo de forma espectacular desde 1968, cuando se produjo la última pandemia del siglo pasado. Según la OMS hoy el 85% de la carga de enfermedades crónicas se concentra en los países de bajos y medianos ingresos³.

En 2004 se publicó un estudio que analizaba los registros de mortalidad en ciudades en las que estos registros eran de buena calidad en 1918, para calcular el exceso de mortalidad. Encontraron que los ingresos per cápita explicaban la mitad de la varianza en la mortalidad durante la pandemia de 1918. Los autores sugieren que la mortalidad podría estar mediada por factores como el estado nutricional, coexistencia de otras enfermedades y características de la comunidad asociadas a la pobreza. El estudio estima que, en nuestros días, una pandemia similar a la ocurrida en 1918 podría matar a 62 millones de personas (51-81 millones) y que el 95% de las muertes ocurrirían en países en desarrollo.

Elaboración del Plan nacional de preparación y respuesta ante una pandemia de gripe⁹

Desde que en el año 2005 la OMS publicara el Plan de preparación y respuesta, a modo de una guía para la elaboración de planes de preparación y respuesta nacionales, casi todos los países del mundo, siguiendo la estrategia propuesta, comenzamos a desarrollar las actividades para las fases de preparación, contención del foco inicial y reducción del impacto en la salud de la población.

El primer plan español fue redactado en el año 2003, pero tras el impulso que desde la OMS se dio a la fase de preparación frente a la pandemia, se revisó en profundidad y finalmente, en junio de 2005, el Comité Ejecutivo Nacional, reforzado con responsables sanitarios de las Comunidades Autónomas, aprobó el "Plan nacional de preparación y respuesta ante una pandemia de gripe"¹⁰.

El trabajo posterior, fundamentalmente realizado por los responsables de la salud pública en el Ministerio de Sanidad y Consumo y en las comunidades y ciudades autónomas, consistió en elaborar protocolos de actuación flexibles, para que cada

institución responsable pudiera adaptarlos a sus peculiaridades organizativas. Así se constituyeron grupos de trabajo para establecer la vigilancia epidemiológica y virológica, recomendar el uso de antivirales y vacunas, definir líneas para la organización del sistema asistencial ante la emergencia y para definir estrategias de comunicación. La coordinación de estos grupos se realizó por profesionales de salud pública, y en los mismos participaban todos los profesionales involucrados (virologos, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, profesionales sanitarios, investigadores, representantes del Ministerio de Economía, Gabinete de prensa, etc.). En todos los grupos había representantes de todas las comunidades y ciudades autónomas, con el objetivo de que la respuesta fuera lo más homogénea y armónica posible en todo el Estado. Estos protocolos, posteriormente eran revisados por un comité científico constituido por representantes elegidos por las sociedades científicas y los colegios profesionales, y presentados a la Comisión de Salud Pública para ser aprobados por el Comité Ejecutivo Nacional.

Esta forma de trabajo permitió que todas las personas que participamos en el proceso de desarrollar las actividades contempladas en el Plan nacional de preparación y respuesta ante una pandemia de gripe, reaccionáramos conjuntamente, elaborando unos protocolos que se ajustaban a las necesidades de todas las partes. Es decir, ante la posibilidad de que llegara una pandemia se decidió elaborar un Plan nacional, siguiendo las recomendaciones de la OMS, y para su puesta en marcha se involucró en la elaboración de protocolos de actuación en las áreas más sensibles a los responsables de salud pública autonómicos y a los expertos en cada área. La eficacia del método y de sus propuestas para enfrentarse a la llegada de una pandemia puede evaluarse a partir de lo sucedido en los últimos dos meses, desde que la OMS declaró que el brote de “gripe porcina” A/H1N1 constituía una “emergencia de salud pública de importancia internacional”.

Respuesta ante la emergencia producida por el nuevo virus A (H1N1). ¿Qué más debemos hacer para responder a esta amenaza?

Hasta este momento, el Ministerio de Sanidad y Política Social ha aplicado el Plan nacional. Desde el primer momento activaron todos los comités en él establecidos y los grupos de trabajo siguen funcionando y adaptando las medidas a la evolución de la situación. No se han oído discrepancias relevantes desde las comunidades y ciudades autónomas, que están colaborando activamente, tanto a nivel técnico como político, y los medios de comunicación y la población reconocen que la respuesta está siendo coordinada y eficaz. La puesta en marcha de este engranaje de forma tan rápida ha sido posible porque las personas involucradas conocían los objetivos de cada uno de los grupos en los que participaban, pues estos comités, y especialmente los de carácter más técnico, llevaban tiempo formados y activos.

Pero esto no ha hecho más que empezar y puede ser un buen momento para revisar actuaciones e identificar áreas que deberían ser reforzadas en un futuro.

Todos los planes comienzan diciendo que no se puede predecir cuándo surgirá una nueva pandemia, porque el virus de la gripe es impredecible. Aun siendo conscientes de esta pre-

misa, los planes se elaboraron como si el virus aviar A/H5N1 fuera a ser el responsable de la nueva pandemia y, por supuesto, el origen de la misma se encontraría en el continente asiático. Pero el virus nos ha sorprendido, el nuevo virus no ha sido el esperado, ha aparecido en el continente americano, su extensión está siendo muy rápida y no se preveía que el cuadro clínico inicial fuera a ser tan leve.

Todo parece indicar que la estrategia de contención en el foco, uno de los pilares fundamentales de lucha contra la pandemia propuesto por la OMS, no ha funcionado. Aún no se conoce qué paso en México, dónde se originó el virus, dónde tuvo lugar el primer brote, cuántos casos ha habido en ese país y cuál ha sido el impacto de las medidas de distanciamiento social tomadas. Estas, entre otras muchas preguntas, siguen sin respuesta.

No deja de ser llamativo que, por ejemplo en España y en toda Europa, los primeros casos no se detectaran hasta que la OMS declarara la emergencia de salud pública. Es entonces cuando el sistema de vigilancia epidemiológica elabora una definición de caso sospechoso en función

del antecedente de viaje a México, y empiezan a confirmarse casos de personas con cuadros gripales causados por el nuevo virus de la gripe A (H1N1). La cuestión es que nadie puede afirmar que no habían llegado casos con anterioridad, pero al no estar alertado el sistema, esos casos, leves la mayoría de las veces, o no acudieron al médico o si lo hicieron este consideró que estaba ante un cuadro catarral sin mayores implicaciones para la salud pública.

Por tanto, parece evidente que el sistema de vigilancia epidemiológica funcionó correctamente en cuanto fue alertado, y se proporcionó una definición de caso al sistema asistencial.

Hay situaciones que los componentes del sistema de vigilancia están preparados para detectar e investigar de forma más o menos rápida, son las que provocan un número elevado de casos o muertes en una población, o situaciones en las que aparece una enfermedad desconocida o que evoluciona de manera no habitual.

Sin embargo, sin una alerta previa, el sistema de vigilancia no tiene herramientas para interpretar que un cuadro gripal leve debe ser investigado; ahora bien, la pregunta es ¿debería

tenerlas? Y la respuesta pensamos que debería ser no; no se puede dedicar el sistema a buscar algo con tan pocas posibilidades de que aparezca. Sin embargo, sí puede desempeñar un papel importante definiendo las necesidades de investigación en cada momento para dar respuesta a los interrogantes que vayan surgiendo, y que permitan el uso más eficiente de los recursos disponibles. Ante un comportamiento del nuevo virus impredecible, los profesionales de la salud pública tienen que aportar información oportunamente para que la respuesta a la pandemia sea eficiente.

En el futuro, para alcanzar el objetivo de detectar la aparición de nuevos virus de la gripe, el enfoque debe pasar por ir a la fuente, es decir, por reforzar la vigilancia de la salud animal y la coordinación de esta con la vigilancia en salud pública, para detectar de esta forma la aparición de nuevos virus con capacidad para transmitirse de persona a persona.

Otro tema que preocupa es que el aumento de casos no parece detenerse, a pesar de que los colegios han cerrado y la mayoría de las actividades son al aire libre. Es previsible que la demanda de servicios sanitarios aumente durante los meses estivales

y, por supuesto, con el comienzo del otoño. Es decir, los profesionales que trabajan en los centros de salud y en los hospitales van a atender a un gran número de pacientes, y esto requiere que todos los centros asistenciales dispongan de un plan de preparación y respuesta, y de los recursos necesarios para hacer frente a un aumento de la demanda. Además, es imprescindible que los trabajadores sanitarios conozcan el plan, estén informados sobre el manejo de estos pacientes y, sobre todo, cómo manejar a los otros pacientes. Debería existir un plan específico de comunicación dirigido a los profesionales sanitarios, para que reciban la información necesaria para entender qué deben hacer y por qué deben hacerlo.

La respuesta no será adecuada para hacer frente a la situación de pandemia hasta que el nivel local no esté preparado, y por eso en este momento el esfuerzo debe ponerse en este punto.

Durante la elaboración del Plan de preparación y respuesta ante una pandemia de gripe por los diferentes países, la Comisión Europea ha invertido recursos en probar el funcionamiento, tanto del sistema de alertas europeo como de la respuesta

en el conjunto de los países de la Unión. Para ello se han realizado varios ejercicios de simulación con la llegada de una pandemia; en estos ejercicios han participado los responsables de la salud pública en el Ministerio de Sanidad y en las Comunidades Autónomas. A partir de la experiencia extraída la Comisión revisó la gestión de la información, desde la base de datos hasta las medidas de respuesta. Aprendimos a organizar el trabajo para gestionar gran cantidad de información en un tiempo limitado, y compartirla con los responsables en el Ministerio de Sanidad, las Comunidades Autónomas y los gabinetes de prensa.

Nos consta que algunas Comunidades Autónomas han realizado ejercicios de simulación con algún hospital, pero por la información que disponemos la mayoría de los hospitales y áreas de salud no han probado previamente el funcionamiento de sus planes, valorando sus deficiencias e involucrando a todos los trabajadores sanitarios para garantizar la respuesta.

Los protocolos de manejo de los casos y los contactos se elaboraron asumiendo que la enfermedad podría ser controlada en los focos iniciales, pero desde las primeras informacio-

nes a la declaración del inicio de la pandemia apenas pasaron 15 días. Esto llevó a su estricta aplicación en los primeros momentos y, posteriormente, a la luz de las características clínicas y la evolución de la mayoría de los casos, fueron revisados y adaptados a la evolución de la enfermedad. Según avance la situación de pandemia los protocolos y actuaciones deberán seguir adaptándose, y debemos ser capaces de hacerlo de forma flexible y eficiente.

En relación con la eficacia de los tratamientos disponibles, medicamentos antivirales, puede ser peligroso poner demasiado peso en la existencia de un tratamiento curativo en caso de enfermar, ya que no se sabe la eficacia que realmente tendrá sobre el nuevo virus, y puede transmitir una falsa sensación de seguridad. La población debería estar preparada para aceptar que algunas personas enfermas pueden presentar complicaciones e, incluso, pueden fallecer.

La vacunación en una situación de pandemia no es la única medida para reducir el impacto de la pandemia de gripe, pero es una de las estrategias más deseable para proteger a la población.

Sin embargo, poner demasiadas esperanzas en la vacuna que, previsiblemente, llegará en otoño, puede ser también peligroso porque hay incertidumbres que deberán irse resolviendo de forma cautelosa. La vacuna estará disponible en unos meses, una vez que la OMS haya establecido cuál es la cepa de referencia y las compañías puedan iniciar la producción de la misma, pero esta producción ha de ser progresiva, por lo que será necesario establecer unas prioridades para su administración.

En términos generales, la priorización deberá basarse en el riesgo de individuos y grupos frente a un virus específico, riesgo que varía de unas pandemias a otras, tanto en términos de riesgo de infección como de gravedad de la enfermedad.

Para determinar con exactitud cuáles son los grupos de riesgo en los que está más indicada la vacunación se deberá analizar la evidencia epidemiológica que existe de la infección, conocer el comportamiento de la misma en los países que presentan una mayor transmisión y analizar la evolución del patrón epidemiológico. Las estra-

tegias de vacunación que se planteen deberán ser lo suficientemente sensibles para poder adaptarse a los diferentes escenarios, incluyendo sucesivas ondas pandémicas, y al grado de disponibilidad de la vacuna.

Los objetivos que pueden plantearse ante la disponibilidad futura de vacunas serán: asegurar la capacidad de respuesta a la pandemia, limitar el impacto de la gripe reduciendo la morbilidad y mortalidad de la enfermedad, limitar la difusión de la infección y reducir la demanda de servicios médicos.

Para finalizar, y teniendo en cuenta que la emergencia de enfermedades infecciosas presenta una tendencia creciente en el mundo, habría que elaborar un plan general de salud pública que organice los aspectos clave de la respuesta ante cualquier amenaza biológica. El papel de las unidades de alerta sanitaria está siendo clave en la respuesta, gracias al desarrollo de las nuevas tecnologías de la información; la coordinación a nivel internacional y con las Comunidades Autónomas ha sido muy fluida y, como hemos visto, ha permitido armonizar las medidas de respuesta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Declaraciones de la Directora General de la OMS. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/es/index.html
2. Preparación y respuesta ante una pandemia de influenza, OMS, abril 2009. Disponible en: http://www.who.int/csr/swine_flu/Preparacion_Pand_ESP.pdf
3. Evaluación de la gravedad de una pandemia de gripe. OMS, 11 mayo 2009. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/assess/disease_swineflu_assess_20090511/es/index.html
4. Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th Century. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:9-14.
5. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:15-22.
6. Luk J, Gross P, Thompson WW. Observations on mortality during the 1918 Influenza pandemic. *CID.* 2001;33:1375-8.
7. Potter A. History of Influenza. *J Applied Microbiol.* 2001;91:572-9.
8. Johnson NPAS, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" Influenza pandemic. *Bull Hist Med.* 2002;76(1):105-15.
9. Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Gripe, junio 2005. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/PlanGripeEspañol.pdf>
10. Murray CJL, López AD, Chin B, Feehan D, Hill KH. Estimation of potential global pandemic influenza mortality on the basis of vital registry data from the 1918-20 pandemic: a quantitative analysis. *Lancet.* 2006;368:2211-8.

