

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 1515-3460
Buenos Aires
Vol 2 | Núm 4 | Dic 2014
Páginas 58-62.

Recibido: 30/09/2014
Aceptado: 15/11/2014

COMPARACIÓN ENTRE LAS INFECCIONES POR INFLUENZA A (H1N1) Y POR INFLUENZA ESTACIONAL EN PACIENTES HOSPITALIZADOS DURANTE EPIDEMIA EN EL 2009

INFLUENZA A (H1N1) AND SEASONAL FLU IN HOSPITALIZED PATIENTS DURING 2009 OUTBREAK

¹Micaela Schiaffino, ¹Bruno L. Ferreyro, ¹Vanina E. Wainsztein, ²Nora Fuentes,
²Cristina M. Elizondo, ²Diego H Giunta, ¹Luis Cámara, ³Florencia Cahn, ³Astrid Smud,
⁴Javier Altclas, ⁴Claudia Salgueira, ⁴Pablo Desmery, ⁴José Malvido,
⁵Beatriz Livellara, ¹Gabriel Waisman, ³Laura Barcán.

¹Servicio de Clínica Médica.
Hospital Italiano de Buenos Aires.
Gascón 450. C1181CH CABA.
Argentina.

²Área de Investigación en Medicina
Interna. Hospital Italiano de Buenos
Aires. Gascón 450. C1181CH CABA.
Argentina.

³Sección de Infectología. Servicio de
Clínica Médica. Hospital Italiano de
Buenos Aires. Gascón 450.
C1181CH CABA. Argentina.

⁴Infectología. Sanatorio Anchorena
y Sanatorio de la Trinidad Mitre.
Bartolomé Mitre 2553.
C1039AAO CABA. Argentina

⁵Sección Biología Molecular.
Laboratorio Central. Hospital Italiano
de Buenos Aires. Gascón 450.
C1181CH CABA. Argentina.

RESUMEN

Introducción En abril de 2009 se informó de un brote de influenza A (H1N1), y en mayo en Argentina. Comparamos pacientes con influenza A (H1N1) e influenza estacional (IE). **Materiales y métodos** Cohorte de adultos con enfermedad respiratoria aguda febril en tres centros de CABA. Junio - Agosto 2009. Se incluyeron 124 pacientes, 87 (70 %) con H1N1 y 37 (30 %) con IE. **Resultados** En el grupo H1N1, la edad promedio fue de 55 años, en el grupo IE fue de 67 años ($p < 0,001$). Los síntomas más frecuentes: fiebre, tos y astenia. La mortalidad fue del 12 % en el grupo H1N1 y del 8 % en el grupo IE ($p = 0,39$). El OR crudo para la mortalidad en el grupo H1N1 fue de 1,45 (IC95 % 0,37-5,6, $p = 0,59$) y el OR ajustado 2,59 (IC95 % 0,57-11,69 $p = 0,22$). **Conclusiones** No encontramos diferencias en la clínica ni en la tasa de mortalidad al comparar estos dos grupos. **PALABRAS CLAVE** Influenza A (H1N1), influenza estacional, enfermedad tipo influenza, enfermedad respiratoria aguda febril.

ABSTRACT

Introduction In April 2009, an outbreak of influenza A (H1N1) was informed; the first case in Argentina in May. Characteristics and evolution of patients suffering from influenza H1N1(H1N1) and seasonal influenza (SI) were compared. **Materials and methods** Multicenter cohort study: Adults hospitalized in three centers of CABA with respiratory acute febrile illness. 124 patients included: 87 (70%) H1N1 and 37 (30%) SI. **Results** Average age: 55 years old in H1N1 group, and 67 years old in SI group ($p < 0,001$). Frequent symptoms: fever, cough and asthenia. 73% patients with H1N1 and 78% with SI had radiological compromise. The death rate was 12% for the H1N1 group and 8% for the SI group ($p = 0.39$). The OR of mortality in H1N1 group was 1.45 (IC95% 0.37-5.6 $p = 0.59$) whereas the OR of patient mortality adjusted by age, sex, and the Charlson score was 2.59 (IC95% 0.57-11.69 $p = 0.22$). **Conclusions** No differences in clinical manifestations or death rate were found. **KEY WORDS** Influenza A Virus, H1N1 Subtype, Influenza A virus, Influenza B virus, Influenza, Human.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Dra. Cristina M. Elizondo.
Área de Investigación en Medicina Interna.
Hospital Italiano de Buenos Aires.
Gascón 450. C1181CH CABA. Argentina.
E-mail:
cristina.elizondo@hospitalitaliano.org.ar

Introducción

A comienzos de abril de 2009, las autoridades sanitarias de México informaron un brote de una enfermedad tipo influenza en el estado de Veracruz. Unas semanas más tarde se confirmaron casos informados como "influenza porcina", posteriormente denominada influenza H1N1 (1-2).

Las cepas de influenza generaron distintas pandemias desde principios del siglo XIX. En 1918, la pandemia provocada por la cepa conocida como influenza española (H1N1) causó más de 1.000 defunciones /100.000 habitantes. Desde entonces otras pandemias de influenza similares, generadas por nuevas cepas (en 1957, por la cepa H2N2 o influenza asiática; en 1968 por la cepa H3N2, etc.).

El origen de nuevas cepas con comportamiento pandémico puede estar determinado por al menos dos mecanismos: la generación de un nuevo virus, producto del reordenamiento genómico animal y humano; y la adaptación de virus animales a humanos. Actualmente se cree que ha habido un aumento de especies animales intervinientes en estos procesos (3). La cepa responsable de la pandemia del 2009 fue el resultado de una recombinación triple (humana, porcina y aviar) de virus de la influenza A (H1N1).

En la Argentina, el Ministerio de Salud de la Nación informó, desde el 17 de mayo de 2009 hasta el 24 de enero de 2010, un total de 1.500.000 casos de enfermedad tipo influenza. Por el método de PCR se detectaron 12.117 muestras respiratorias positivas para influenza H1N1. El número de fallecidos confirmados a esa fecha era de 626 (4).

Conocer las diferencias con otras cepas de influenza es clave para establecer estrategias de salud. Sobre la base de la experiencia publicada, la nueva influenza H1N1 afecta con mayor frecuencia a individuos jóvenes y, con mayor gravedad, a sujetos con enfermedades crónicas y a embarazadas, tendencia que hasta hoy no ha podido justificarse (5).

No es frecuente observar informes que comparen las características de la enfermedad producida por esta nueva cepa con la influenza humana estacional (5). La escasez de información en la forma de presentación, evolución y nivel sociocultural de este tipo de infecciones hace que sea necesario profundizar la investigación de este tema.

Compararemos las características y evolución de los pacientes con influenza A (H1N1) y con influenza estacional (IE) internados en tres centros privados de la CABA durante las semanas de epidemia en la Argentina.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio multicéntrico de cohorte de pacientes desde el 1° de junio al 31 de julio de 2009 en los centros: Hospital Italiano de Buenos Aires, Sanatorio Anchorena y Sanatorio de la Trinidad Mitre. Se incluyeron prospectivamente todos los pacientes mayores de 17 años internados, con enfermedad respiratoria aguda febril (6). Se definió como "infección por H1N1" a todo paciente con síntomas respiratorios y con estudio confirmatorio positivo por PCR, y como "influenza estacional" a todo paciente con estudio confirmatorio de influenza A o B por PCR, y PCR negativa para H1N1. Se excluyeron todos los casos negativos por PCR para influenza A o B y H1N1. Las muestras se procesaron empleando el equipo comercial QIAamp® Viral RNA Mini Kit (Qiagen, Maryland, EE.UU.), y el ARN se utilizó en la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (*Real time* RT-PCR- rRT-PCR) diseñada por los Centros para el Control y Prevención de enfermedades (CDC) de los EE.UU. (7), adaptada y validada para el equipo LightCycler® (Roche Applied Science, Indianapolis, EE.UU.). La validación de la técnica fue realizada en el laboratorio del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), conforme al protocolo remitido por el Servicio Nacional de Laboratorios dependiente del Ministerio de Salud del Uruguay, adaptado según normas oficiales emitidas por el CDC. Durante la primera etapa de la pandemia, 163 muestras se derivaron al Instituto Nacional de Informática y Estadística - Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, "Dr. Carlos Malbrán" (INEI-ANLIS), Centro Nacional de Referencia de Enfermedades Infecciosas, posteriormente, el 21 de junio de 2009, comenzó a realizarse el estudio en el HIBA. Todas las muestras analizadas en el INEI-ANLIS fueron utilizadas como controles positivos para la validación de la técnica desarrollada en el laboratorio del HIBA. Para esto se obtuvo un extracto de las cepas H1N1 2009, en una concentración de 200 copias/μl, y otro extracto de igual concentración para influenza A/M2. Como control negativo se utilizó agua estéril libre de RNAasa.

Todos los pacientes fueron evaluados dentro de las primeras 48 horas de internación. Se identificaron las características a través de un formulario estructurado. Para comparar los grupos se utilizó el test de Mann-Whitney o el test de chi cuadrado o el test exacto de Fisher según correspondiera. Se evaluó el riesgo de H1N1 para mortalidad y se ajustaron confundidores con un modelo de regresión logística. Se presentan en este estudio los *odds ratios* (OR) con sus intervalos de confianza 95 % (IC95 %). Se consideró una asociación significativa a un valor de $p < 0,05$. Para el análisis se utilizó el *software* SPSS versión 17.0 (IBM Company, NY, EE.UU.).

Resultados

Se incluyeron 124 pacientes con infección por virus influenza, de los cuales 87 (70 %) fueron H1N1 y 37 (30 %) IE. En la Figura 1 se observa la curva epidemiológica de los ingresos a los tres

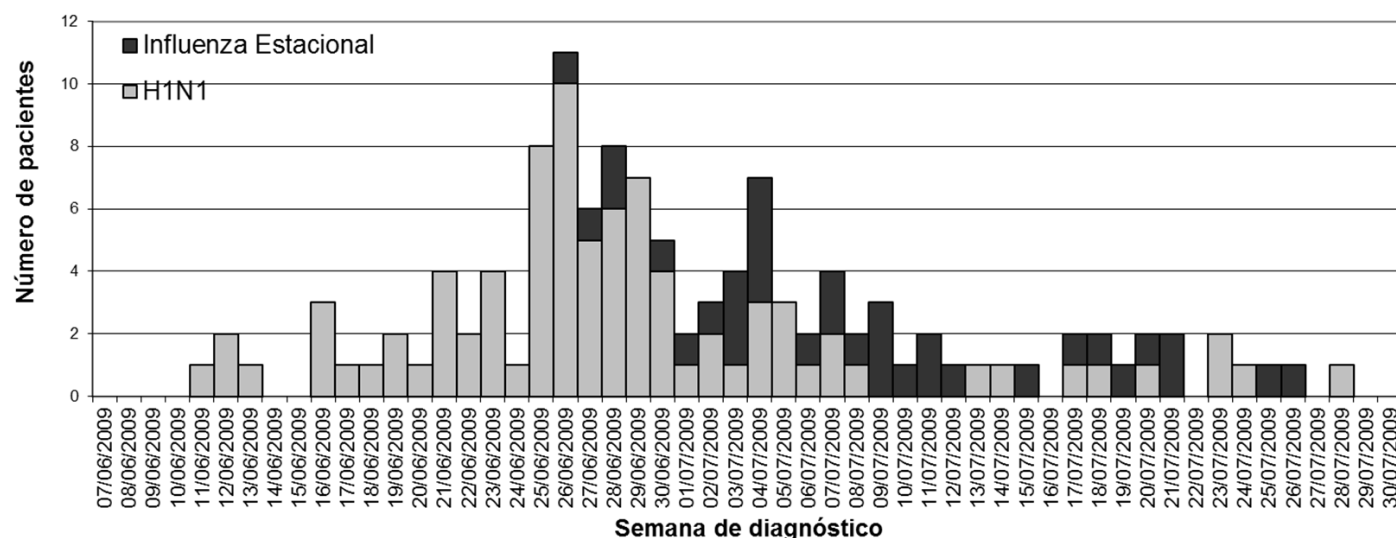


Figura 1. Casos de influenza en el tiempo. Se observan los casos de influenza A H1N1 y de influenza estacional según la fecha de diagnóstico

centros; se muestra un pico de internaciones por H1N1 alrededor del 26 de junio y una marcada disminución hacia fines de julio, período en el que aumentan los casos de IE. Las características basales de ambos grupos se describen en la Tabla 1.

Habían recibido la vacuna antigripal un porcentaje similar de pacientes en ambos grupos (cerca del 40 %), al igual que la vacuna antineumocócica (25 % en el grupo H1N1 y 27 % en el grupo IE). Un paciente (1,3 %) refirió adicción a drogas y uno (1,3 %) refirió consumo de alcohol entre los pacientes con H1N1; ninguno de los pacientes con IE refirió adicciones.

En cuanto a los datos socioeconómicos, ambos grupos tuvieron un nivel elevado de escolaridad: 82 % (47/57) y 70 % (16/23), respectivamente ($p = 0,330$). Los pacientes del grupo H1N1 comprendieron una mayor proporción de trabajadores activos que los del grupo IE (51 %; 30/59, contra 30 %; 7/23) ($p = 0,155$), mientras que en el grupo IE se encontró mayor proporción de jubilados que en el H1N1 (57 %, 13/23, contra 15 %: 9/59; $p < 0,001$).

Las formas de presentación clínica se muestran en la Tabla 2. El 21 % de los pacientes con H1N1 (18/87) ingresaron a la unidad de terapia intensiva, los pacientes con IE un 11 % (4/37) ($p = 0,25$). El OR crudo para mortalidad al grupo H1N1 fue de 1,45 (IC95 % 0,37-5,60 $p = 0,592$). El OR para mortalidad ajustado por edad, sexo, y score de Charlson fue de 2,586 (IC95 % 0,57-11,69; $p = 0,217$).

De las 5 pacientes embarazadas incluidas, todas H1N1, no requirieron cuidados intensivos, y ninguna falleció. De los 15 pacientes obesos con H1N1, 4 requirieron cuidados intensivos con ARM y 2 fallecieron. Los pacientes obesos con IE no tuvieron criterios de gravedad y presentaron buena evolución.

Recibieron tratamiento antiviral con oseltamivir un 89 % de los pacientes con H1N1 y un 88 % con IE. Recibieron terapia antibiótica concomitante un 88 % del primer grupo y un 91 % del segundo grupo. El 59 % de los pacientes del grupo H1N1 y el 46 % de los del grupo IE recibieron dos o más antibióticos.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN Y COMPARACIÓN ENTRE LOS GRUPOS H1N1 E INFLUENZA ESTACIONAL

Características basales	H1N1 N = 87	Influenza estacional N = 37	P
	mediana (Intervalo Inter cuartil)		
Edad en años	56 (25)	67 (35)	0,001
Score de Charlson	1 (2)	2 (5)	0,019
	%(n)		
Sexo femenino	56,3 % (49)	47,2 % (17)	0,357
Enfermedad oncológica activa	26,3 % (20/77)	32,3 % (10/31)	0,51
Tabaquismo	18,5 % (15/81)	17,6 % (6/34)	0,912
Desnutrición	0	9,1 % (3/33)	0,023
Obesidad	18,5 % (15/81)	5,6 % (2/36)	0,066
Insuficiencia renal	17,1 % (14/82)	22,2 % (8/36)	0,508
Insuficiencia cardíaca congestiva	12,3 % (10/81)	11,1 % (4/35)	0,58
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	18,8 % (15/80)	25 % (9/36)	0,442
Asma	6,4 % (5/78)	2,8 % (1/36)	0,663
Esplenectomía previa	2,5 % (2/81)	2,8 % (1/36)	0,672
HIV	5,3 % (4/75)	9,1 % (3/33)	0,435
Trasplante	15,7 % (13/83)	8,3 % (3/36)	0,386
Embarazo	10,2 % (5/49)	0	0,132

Los porcentajes están calculados sobre los datos obtenidos. En los casos que estos valores no coinciden con el total de los pacientes, los denominadores se aclaran entre paréntesis.

TABLA 2. EVALUACIÓN AL INGRESO, EVOLUCIÓN Y MORTALIDAD

	H1N1	Influenza estacional	p
	N = 87	N = 37	
	% (n)		
Síntomas y signos	*Mediana (intervalo intercuartil)		
Tos	88,4 % (77/86)	79,1 % (27/34)	0,149
Astenia	73,5 % (62/84)	61 % (22/36)	0,164
Disnea	72,8 % (59/82)	68 % (24/35)	0,712
Coriza	45,7 % (37/82)	25,3 % (9/36)	0,039
Cefalea	33 % (29/87)	16,2 % (6/36)	0,062
Mialgias	46,5 % (39/84)	31,4 % (11/35)	0,131
Diarrea	14,6 % (12/83)	5,4 % (2/36)	0,221
Rales crepitantes	75 % (60/80)	72 % (26/36)	0,752
Sibilancias	38,6 % (32/83)	38,8 % (14/36)	0,973
Saturación de O ₂	93,5 % (7)	94,5 % (8)	0,828
Radiografía de tórax			
Presencia de alteración radiológica [§]	72 % (62/87)	59 % (22/37)	0,577
Infiltrado unilateral difuso	14,3 % (9/63)	10,7 % (3/28)	0,749
Infiltrado bilateral difuso	50 % (35/69)	32,1 % (9/28)	0,096
Presencia de derrame pleural	4,7 % (3/64)	3,6 % (1/28)	0,645
Consolidación unilateral	30,3 % (20/66)	50 % (15/30)	0,063
Tomografía de tórax	40 % (35/87)	40 % (15/37)	
Presencia de hallazgos patológicos [§]	48 % (17/35)	40 % (6/15)	
a) Vidrio esmerilado	10,2 % (6/35)	26 % (4/15)	0,635
b) Opacidades difusas	21,7 % (13/35)	40 % (6/15)	0,916
Falla orgánica			
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	61,6 % (49/80)	54,1 % (20/36)	0,563
Falla orgánica única	10 % (8/80)	5,7 % (2/36)	0,721
Falla orgánica múltiple	18,8 % (15/80)	8,6 % (3/34)	0,184
Soporte vital			
Asistencia respiratoria mecánica	21,2 % (18/85)	16,7 % (6/36)	0,57
Asistencia respiratoria mecánica (días)	7,5 (10)*	10 (11)*	0,52
Estadía y mortalidad			
Estadía hospitalaria (días)	5,7 (7,87)*	6,2 (8,9)*	0,471
Mortalidad intrahospitalaria [#]	11,6 % (10/87)	8,2 % (3/37)	0,386

[§]Los pacientes con hallazgos patológicos en la tomografía pudieron ser clasificados como con a) vidrio esmerilado o b) opacidades difusas o a) y b).

[#]Los porcentajes están calculados sobre los datos obtenidos. En los casos que estos valores no coinciden con el total de los pacientes, los denominadores se aclaran entre paréntesis.

Discusión

Si bien existen en la actualidad varias publicaciones sobre infecciones por virus influenza H1N1 (5,8-10), es relevante analizar la experiencia de los pacientes de cada población dada la heterogeneidad de las poblaciones que representan.

La población incluida en este estudio representa grupos etarios de mayor edad, ya que gran parte de los casos provienen de una pirámide poblacional envejecida, hallazgo contrario a lo referido en otras series (2,5,9).

Sin embargo, en forma similar a lo descrito en otras series, observamos que los pacientes con influenza H1N1 eran más jóvenes y con menor comorbilidades respecto de los pacientes con IE. Aunque comparativamente más añosos que lo informado en la bibliografía si consideramos la mediana de edad en nuestros pacientes con influenza H1N1.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias tanto en obesidad como en embarazadas con respecto a la mortalidad, aunque también se debe remarcar que se incluyó escaso número de pacientes con dichas condiciones. Los primeros reportes consideraban a la obesidad y el embarazo como factores de riesgo para una mayor gravedad de la influenza H1N1 (10,11). Sin embargo, la obesidad mórbida no está aún comprobada que sea un factor de riesgo independiente (12). En un estudio realizado en Argentina con pacientes diagnosticados con H1N1 en asistencia respiratoria mecánica no se encontraron diferencias de mortalidad entre los pacientes sin y con obesidad (22 vs. 26 % p: 0,31) (13).

El porcentaje de pacientes con requerimiento de internación en unidad de cuidados críticos fue similar en ambos grupos. La mortalidad en nuestra serie de pacientes internados fue cercana a la descrita (5,8). Los pacientes que fallecieron fueron más añosos en ambos grupos, de modo que tal desenlace probablemente se vinculó con las comorbilidades asociadas.

El laboratorio de biología molecular del Hospital Italiano de Buenos Aires comenzó a realizar la técnica de RT-PCR a partir del 23 de junio de 2009. Esto permitió un rápido diagnóstico de los casos y contribuyó a la evaluación en tiempo real durante la internación de todos los casos confirmados.

No encontramos diferencias relevantes desde el punto de vista clínico en cuanto a manifestaciones o evolución de los pacientes con influenza H1N1 o estacional.

La experiencia acumulada durante el año 2009 llevó a la implementación de múltiples medidas en salud pública para el manejo de esta nueva enfermedad, que creció en forma exponencial en el término de pocos días. Probablemente, los conocimientos adquiridos permitan implementar medidas que impacten favorablemente en la prevención y manejo de brotes futuros.

Bibliografía

1. Bonvehí P, Gentile A, Laplumé H, Russ C. Documento sobre infección por virus de influenza A (H1N1) swl. 2009, Sociedad Argentina de Infectología (SADI) - Sociedad Argentina de Pediatría (SAP).
2. Raffo L. Influenza A (H1N1) epidemic in Argentina. Experience in a National General Hospital (Hospital Nacional Alejandro Posadas). *Medicina (B Aires)* 2009;69:393-423.
3. Belshe, RB. The origins of pandemic influenza-lessons from the 1918 virus. *N Engl J Med* 2005; 353:2209-11.
4. Ministerio de Salud, d.I.N. Enero 2010. Influenza Pandémica H1N1 2010. [:on line] <http://www.msal.gov.ar/hm/site/default.asp>.
5. Chang YS, Van Hal SJ, Spencer PM, Gosbell IB, Collett PW. Comparison of adult patients hospitalised with pandemic (H1N1) 2009 influenza and seasonal influenza during the "PROTECT" phase of the pandemic response. *Med J Aust* 2010;192:90-3.
6. Ministerio de Salud, d.I.N. Dirección de epidemiología de la Nación. Junio 2009, Cambio de Fase 5 a Fase 6. Inicio de la pandemia de Influenza 2009. [on line] <http://www.msal.gov.ar/hm/site/pdf/alerta-epidemiologico-8.pdf>.
7. Organización Mundial de la Salud (OMS). Organización Panamericana de la Salud. Abril de 2009, Nueva Gripe A (H1N1) causada por el virus pandémico Influenza A H1N1 2009. Diagnóstico virológico.[on line] <http://publicaciones.ops.org.ar/publicaciones/publicaciones%20virtuales/GripeApubW/capitulos8e.html>
8. Aquino-Esperanza J, Rodríguez PO, Boughen S, Attie S, Maskin P, Bonelli I, Valentini R. Severe respiratory disease in an intensive care unit during influenza A(H1N1) 2009 pandemic. *Medicina (B Aires)* 2010;70:401-7.
9. Denholm JT, Gordon CL, Johnson PD, Hewagama SS, Stuart RL, Aboltins C, Jeremiah C, Knox J, Lnae GP, Tramontana AR, Slavin MA, Schulz TR, Richards M, Birch CJ, Cheng AC. Hospitalised adult patients with pandemic (H1N1) 2009 influenza in Melbourne, Australia. *Med J Aust* 2010; 192:84-6.
10. Estenssoro E, Rios FG, Apezteguia C, Reina R, Neira J, Ceraso DH, Orlandi C, Valentini R, Tiribelli N, Brizuela M, Balasini C, Mare S, Domeniconi G, Ilutovich S, gomez A, Giuliani J, Barrios C, Valdez P. Pandemic 2009 influenza A in Argentina: a study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:41-48.
11. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, Vugia D, hamman K, Matyas B, Glaser CA, Samuel MC, Rosenberg J, Talarico J, Hatch D. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009;302: 1896-902.
12. Perez-Padilla R, de la Rosa- Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quinones Falconi F, Bautista E, Ramirez Venegas A, Rojas Serrano J, Omsby CE, Corrales A, Higuera A, Mondragon E, Cordova Villalobos, JA. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361:680-9.
13. Morgan OW, Bramley A, Fowkes A, et al. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PLoS One* 2010;5:e9694-e9694