

## INFLUENZA: EVOLUCIÓN A CUATRO AÑOS DE LA PANDEMIA HOSPITAL NACIONAL PROFESOR ALEJANDRO POSADAS, ARGENTINA

DANIEL D. SICILIANI<sup>1</sup>, GRACIELA CABRAL<sup>2</sup>, VERÓNICA PINGRAY<sup>1</sup>, MARÍA ELENA BORDA<sup>1</sup>,  
ALICIA ARANAZ<sup>1</sup>, ISABEL N.P. MICELI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sector Epidemiología, <sup>2</sup>Laboratorio de Virología, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Argentina

**Resumen** En el Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas se estudiaron la incidencia de influenza, las características de casos y tipos y subtipos de virus circulantes de enero a agosto de 2013 inclusive, semanas epidemiológicas (SE) 1-35, y se compararon con los años 2009-2012. De fin de mayo a agosto inclusive de 2013 (SE 18 a 35) se observó un aumento del porcentaje de consulta por enfermedades respiratorias, enfermedad tipo influenza e internación por neumonía y se diagnosticaron 207 casos: 153 influenza A (FLU-A) (H1N1pdm09), 46 A(H3), ocho A(sin subtipificar). La mayor frecuencia fue en menores de 5 años, seguida por el grupo de 60 a 64. La chance de tener la enfermedad fue tres veces mayor en el grupo de 40-64 años versus 15-39 o > 64 años. La letalidad, que aumentó con la edad, fue de 7.2% y la chance de morir fue seis veces mayor en los > 64 años. El porcentaje de vacunación entre los casos fue 11.6%. Ninguno de los fallecidos estaba vacunado. Luego de la pandemia de 2009 el porcentaje de consultas anuales disminuyó hasta 2012, con un aumento en el período invernal de 2013 de 52.0% con respecto a 2012. La circulación viral en 2013 fue más temprana que en los años anteriores. En 2009 y 2013 la mayor circulación fue FLU-A (H1N1pdm), en 2011 FLU-A(H3) y en 2010 y 2012 FLU-A(H3) y FLU-B.

**Palabras clave:** virus influenza A, virus influenza B, vacuna antigripal, Argentina

**Abstract** *Influenza: A four-year evolution of the pandemic. Prof. Alejandro Posadas National Hospital, Argentina.* As from January to August 2013, epidemiological weeks 1-35 (EW), Influenza incidence, case characteristics, types and subtypes of circulating influenza virus in the *Nacional Profesor Alejandro Posadas Hospital* were studied, and were compared to incidences during 2009-2012. From late May to the end of August 2013 (EW18-35), an increase was observed in the proportion of patients' visits for respiratory disease, influenza-like illness and hospitalizations due to pneumonia; of 207 cases diagnosed with influenza A virus, 153 were infected by H1N1pdm09, 46 by H3, and eight without subtype. The highest proportion of cases was found in children under five years of age, followed by the group 60-64. The chances of having the illness were three times greater among the group 40-64 years old compared to 15-39 or those older than 64. Mortality, which increased with age, was 7.2%, and the odds of death were six times higher among those older than 64. Vaccination rate among the cases was 11.6%. None of the fatal cases had received the vaccine. After the 2009 pandemic, the proportions of annual patients' visits decreased until 2012; in 2013, an increase of 52.0% during the winter period compared to 2012. The viral circulation started earlier in 2013 compared to previous years. FLU-A(H1N1pdm) was the predominant circulating virus in 2009 and 2013, FLU-A(H3) in 2011, FLU-A(H3) and FLU-B in both 2010 and 2012.

**Key words:** influenza A virus, influenza B virus, influenza vaccine, Argentina

Los virus de la influenza circulan y producen enfermedad en el ser humano con una incidencia anual estacional, en los países de climas templados, en los meses fríos. La enfermedad es generalmente leve o moderada, pero puede ser grave y hasta mortal en los menores de dos años y los mayores de 64, embarazadas, obesos mórbidos, inmunocomprometidos, aquellos con enfermedades metabólicas o con otras enfermedades crónicas<sup>1</sup>.

Debido a los continuos cambios en la estructura viral, los individuos pueden enfermar varias veces en su vida. Por ello, y por la escasa duración de la protección, las vacunas deben ser anuales y adecuadas a los subtipos circulantes. De los tres tipos de virus A, B y C, los dos primeros son los de mayor importancia epidemiológica. Los subtipos A (H1N1) y (H3N2) y los subtipos de B linaje Victoria y Yamagata son los que circulan en la actualidad, con diferente incidencia según las regiones<sup>1,2</sup>.

Cuando un subtipo de virus A presenta características fenotípicas nuevas, si tiene capacidad de transmitirse eficazmente de persona a persona y es capaz de producir casos graves, la gran mayoría de la población es suscep-

Recibido: 21-II-2014

Aceptado: 31-III-2014

**Dirección postal:** Dra. Isabel N. P. Miceli, Roosevelt 4836, 5° A, 1431 Buenos Aires, Argentina

e-mail: isabelmiceli@gmail.com

tible de padecer la enfermedad; por ello es posible una epidemia y, si se propaga a otros países, una pandemia. Por otra parte, luego de la pandemia de 2009, el virus A(H1N1)pdm09 ya no es un "virus de la pandemia", se instaló como un virus de gripe estacional<sup>2, 3</sup>.

Para saber el tiempo, lugar y características de la actividad de la influenza es necesario: a) realizar el seguimiento de enfermedades tipo influenza (ETI); b) determinar qué virus de influenza están circulando; c) detectar cambios en el virus, y d) medir el efecto sobre las hospitalizaciones y muertes. Normalmente se considera que la temporada de gripe comienza cuando ciertos indicadores clave siguen siendo elevados durante varias semanas consecutivas. Uno de estos indicadores es el porcentaje de muestras respiratorias positivas para el virus de la influenza<sup>4, 5</sup>.

El objetivo de este estudio fue determinar los tipos y subtipos de los virus de influenza, las características de los enfermos con estudio virológico positivo según semana epidémica (SE), sexo, grupo etario, hospitalización, mortalidad, cobertura de vacuna antigripal y lugar de residencia, atendidos y registrados en el Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas del 1 de enero al 31 de agosto de 2013 inclusive (SE 1 a 35), comparados con datos de la Argentina y otros países, y contrastar las características de los virus, incidencia y letalidad en el año 2013 con respecto a los años 2009 (pandémico) a 2012<sup>6</sup>.

## Materiales y métodos

Este estudio retrospectivo-prospectivo, observacional y analítico, se realizó en el Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, ubicado en El Palomar, partido de Morón, provincia de Buenos Aires. Se analizó la consulta por ETI, el tipo y subtipo de virus de influenza y la incidencia de casos confirmados, vacunación, hospitalización, letalidad y lugar de residencia, en el período 01/01/2013 - 31/08/2013 (SE 1-35). Los resultados se compararon con los datos obtenidos en los años 2009 a 2012 según SE de circulación.

A partir de la tercera semana de mayo (SE 21) los médicos del Servicio de Emergencia de Adultos e internación registraron los datos de nombre, edad, sexo, factores de riesgo, SE de comienzo de síntomas, condición de seguimiento (hospitalización o ambulatorio), condición de vacunación y lugar de residencia de los adultos (> 14 años) con ETI o neumonía, en la planilla individual confeccionada por el Ministerio de Salud de la Nación –disponible en la página web del hospital– que enviaron, conjuntamente con el hisopado nasofaríngeo del paciente, al Laboratorio de Virología del hospital. Iguales datos de los niños (< 15 años) y del lugar de atención e internación se registraron mediante un listado diario que recabó el Sector Epidemiología de los médicos tratantes.

Durante todo el año, el Laboratorio de Virología procesó los aspirados nasofaríngeos de los niños internados con infecciones respiratorias agudas, y en el período mayo-agosto (SE 18-35) inclusive –circulación de influenza en nuestro país– se incluyeron los niños atendidos en Emergencia de Pediatría y en el anexo de internación transitoria de niños con enfermedad respiratoria, para evaluar la evolución y determinar su seguimiento ambulatorio u hospitalización. A partir de la SE 21, ante la detección de casos en niños, se decidió realizar hisopados nasofaríngeos a todos

los adultos atendidos en el Servicio de Emergencia con ETI y/o neumonía que requirieran internación y a los ambulatorios con factores de riesgo, y aspirado traqueal en pacientes intubados. Para los hisopados se utilizaron hisopos flexibles y tubos con medio de transporte (COPAN). En los aspirados nasofaríngeos se investigaron: virus sincicial respiratorio, adenovirus, parainfluenza, influenza A (FLU-A), influenza B (FLU-B) y metapneumovirus humano por inmunofluorescencia directa (IFD) utilizando reactivos Oxoid® y/o Chemicon® según las recomendaciones del fabricante.

Los aspirados nasofaríngeos negativos por IFD, y todos los hisopados nasofaríngeos y aspirados traqueales se procesaron por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT) para la detección de FLU-A y FLU-B. En las muestras positivas por PCR-RT se determinó el subtipo de FLU-A (H1N1pdm2009 o H3)<sup>7, 8</sup>.

El Laboratorio de Virología informó los resultados positivos para influenza obtenidos en el día, *on-line* al SIVILA (Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Laboratorio - Ministerio de Salud de la Nación- Argentina) en ficha individual, y en agrupado semanal todos los virus respiratorios, y al Sistema Omega®, accesible a los médicos del Hospital.

El Sector Epidemiología obtuvo copia de las fichas e ingresó los datos a una base en la que se transcribieron los resultados del Laboratorio de Virología, la evolución de los pacientes, tratamiento ambulatorio o internación y condición de egreso (alta, retiro voluntario, derivación o muerte).

Al momento del diagnóstico de sospecha de influenza y durante la evolución se informó por correo electrónico a los jefes de servicio del hospital, al Municipio de residencia del paciente, a la Región Sanitaria correspondiente, a la Región VII de pertenencia del hospital y a la Dirección de Epidemiología de la provincia de Buenos Aires, en forma individual y mediante tablas dinámicas y gráficos con datos estadísticos de la evolución epidemiológica de la enfermedad en la institución. Los datos cuantitativos de las consultas por ETI y de los enfermos internados por infecciones respiratorias agudas graves se informaron *on-line*, por SE y por grupo etario, al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud.

Se evaluó el número de muestras procesadas en el Laboratorio de Virología, la frecuencia de virus circulante, el tipo y subtipo en las SE 18-35 (1 de mayo a 31 de agosto, 2013) inclusive, y se compararon con los resultados de los años 2009-2012 de acuerdo con las SE de circulación viral.

Se analizaron: a) la frecuencia de casos según sexo y grupo etario en adultos y niños; b) la incidencia de casos según SE; c) la proporción de hospitalización y letalidad según grupo etario y tipo de virus; d) la cobertura de vacunación en adultos y niños; e) la relación por SE de la cobertura de vacunación de la población del país e incidencia de casos, y f) la distribución geográfica de residencia por jurisdicción.

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias, proporciones o porcentajes. La comparación entre proporciones se analizó, de acuerdo con el número de casos, mediante el test z o diferencia de proporciones y el valor de  $\chi^2$  de bondad de ajuste, de tendencia y de independencia o el test exacto de Fisher. Las variables cuantitativas se analizaron mediante métodos paramétricos o no paramétricos según normalidad. Las chances de enfermar o morir de acuerdo con el grupo etario se calcularon con *odds ratio*.

La base de datos se construyó en hojas de cálculo de ©2008 Microsoft Corporation Office Excel 2007 y el análisis estadístico se realizó con el programa *Infostat* (2008, Versión libre), FCA-UNC, Argentina. Actualización 21/08/2012<sup>9</sup>.

## Resultados

*Evolución de las consultas.* En 2013, desde inicio de mayo a fin de agosto (SE18 a 35) se realizaron 12 724 consultas

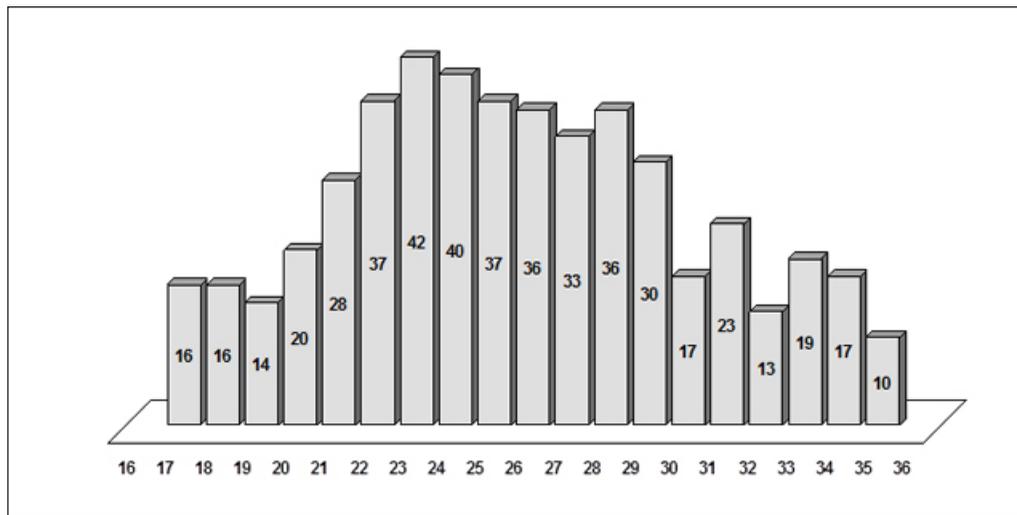


Fig. 1.– Porcentaje de consultas por enfermedades respiratorias según semanas epidemiológicas (SE) en el Servicio de Emergencia y Consultorio de Demanda Espontánea. Año 2013. SE 1-35 (agosto inclusive). Se redondean los datos de porcentajes para mayor visibilidad.

clínicas en Emergencias y Consultorio de Demanda Espontánea, de ellas 3 379 (26%) fueron por enfermedades respiratorias, con una media semanal de  $187.7 \pm 93.2$ . La mayor proporción de consultas por esta causa fue entre las SE 21 y 29 (19/05 - 20/07) (Fig.1).

En la Fig. 2 se presenta el corredor endémico de ETI, que es un gráfico del promedio de las consultas, por SE, de los últimos siete años excepto 2009 (“zona segura”) e intervalo de confianza de 95% (zonas “de éxito” y “de alarma”), donde se ingresaron el número de consultas del año 2013 hasta la SE 35 (línea negra), para evaluar la evolución de las mismas. Se puede observar que en 2013 existió un aumento en la SE 21 (mediados de mayo) que se mantuvo en el límite superior de la media con una caída en la SE 25 (mediados de junio) para ascender en la SE siguiente, de donde a partir de inicios de julio (SE 28) descendió para mantenerse por debajo de la media, con un leve aumento en la SE 35 (mediados a fin de agosto)<sup>10</sup>.

**Circulación viral.** Entre las SE 1 a 35 (hasta fin de agosto) el Laboratorio de Virología procesó 2 197 muestras respiratorias, 1685 pertenecientes a menores de 15 años y 527 a adultos entre 15 y 96 años. Del total resultaron positivos 209 casos, uno detectado en la SE 8 (17/02) correspondió a influenza B, el resto a influenza A, 154 (74.0%) al subtipo H1N12009, 46 (22.1%) al subtipo H3 y ocho (3.8%) no subtipificables por baja carga viral (Fig.3).

De las 527 muestras de adultos resultaron positivas para FLU-A 141 (26.7%): 105 (74.5%) pertenecían al subtipo H1N12009, 29 (20.6%) al subtipo H3 y 7 (5.0%) fueron no-subtipificables.

En los niños se realizaron 1685 aspirados nasofaríngeos. Fueron positivos para virus respiratorios por IFD 652 (38.7%) de los cuales 31 (4.8%) correspondieron a FLU-A

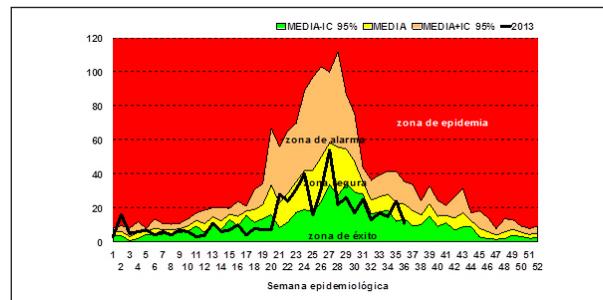


Fig. 2.– Corredor endémico de Enfermedad Tipo Influenza 2005-2012. Sin 2009. Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. Año 2013, SE 1-35\* 514 consultas

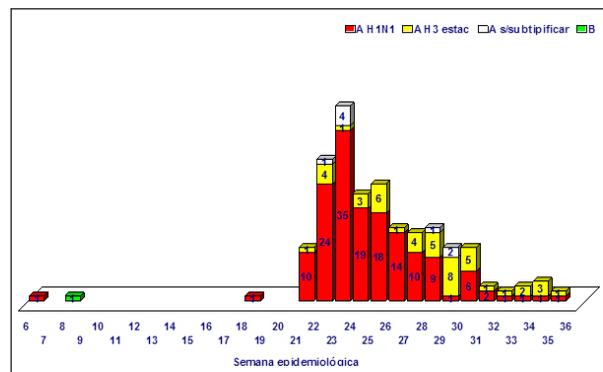


Fig. 3.– Tipo y subtipo de influenza según semana epidemiológica, SE 6-35  
Total: 209; A H1N1: 154, H3 estacional 46, B 1, A sin subtipificar 8

TABLA 1.- Menores de 15 años. Frecuencia de casos de influenza positivos\* y porcentaje por grupo etario y total de casos

Grupo etario	Número	% < 15 años	% del total
< 6 meses	15	22.1	7.2
7-11 meses	16	23.5	7.7
1 año	15	22.1	7.2
2- 4 años	16	23.5	7.7
5-14 años**	6	8.8	2.9
Total < 15 años	68	100.0	32.5

\*67 casos de influenza A y 1 caso de influenza B.

\*\*Un fallecido de 5 años; 1.5% del grupo y 0.5% del total de casos

TABLA 2.- Mayores de 14 años. Frecuencia de casos de influenza positivos\* y porcentaje por grupo etario, total de casos y fallecidos

Grupo etario (años)	Casos			Fallecidos		
	No.	% > 14	% total	No.	% > 14	% total
15-39	33	23.4	15.8	1	3.0	0.5
40-64	71	50.4	34.0	5	7.0	2.4
65-89	37	26.2	17.7	8	21.6	3.8
Total > 14	141	100.0	67.5	14	9.9	6.7

\*141 casos de influenza A.

(1.8% del total de procesados). De los 1 033 aspirados nasofaríngeos negativos por IFD para influenza y otros virus respiratorios que fueron testeados por PCR-RT, se detectó genoma de FLU-A en 36 (3.5%) y FLU-B en uno. Entre las dos técnicas se obtuvieron en total 67 positivos (4.0%) para influenza A, 49 (73.1%) correspondieron al subtipo H1N12009, 17 (25.4%) al subtipo H3 y uno (1.5%) fue no subtipificable.

Todos fueron sensibles a oseltamivir y zanamivir.

En cinco muestras positivas para influenza A H1N1 hubo co-detecciones de otros virus respiratorios: virus sincicial respiratorio en cuatro y metapneumovirus en uno. En dos niños de 4 y 8 meses se co-detectaron antígenos virales por IFD en muestras tomadas al ingreso. En otros dos de 7 y 2 meses se detectó virus sincicial respiratorio por IFD en la muestra de ingreso y genoma de influenza A H1N12009 en muestras tomadas a los tres y siete días de internación, respectivamente. El diagnóstico de metapneumovirus correspondió a una co-detección de genomas al ingreso en un niño de 3 meses.

*Secuencia temporal de la ocurrencia de los casos.*

En la SE 6 (03/02) se detectó un caso de influenza A H1N1 en un hombre que volvía de un viaje por Europa y América del Norte (caso importado). En la SE 8 el caso de influenza B se detectó en un niño de 2 meses de edad en el sexagésimo día de internación en el hospital por una cardiopatía congénita. En la SE 18 (29/04), comienzo de la temporada de aumento estacional de las infecciones respiratorias agudas, se diagnosticó influenza A H1N1 en un niño de 11 meses que se internó por neumonía. A partir de la SE 21 (19/05) se produce un aumento con acmé en la SE 23 (comienzo del mes de junio), con un decrecimiento sostenido desde la SE 28 a la 30 (mediado

TABLA 3.- Relación de proporciones de positivos y subtipo de virus de influenza, según grupos etarios y letalidad

Comparación	Diferencia de proporciones	Chi <sup>2</sup>	Prueba exacta de Fisher	OR
* Proporción + > 14a vs < 15a	z corregido 13.89 p = 0.0000	195.26 p = 0.0000	0.0000	10.525 (IC 95% 7.1626-15.467)
Proporción + 40-64a vs 15-39a	z corregido 4.57 p = 0.0000	27.00 p = 0.0000	0.0000	3.2671 (IC95% 2.0664-5.1655)
Proporción + 40-64a vs 65a y+	z corregido 4.04 p = 0.0001	22.59 p = 0.0000	0.0000	2.8665 (IC95% 1.8380-4.4707)
Letalidad > 64a vs < 65a	z corregido 2.86 p = 0.0042	14.08 p = 0.0002	0.0012	6.5025 (IC95% 2.1896-19.310)
Letalidad Influenza A H1N1 vs H3 estacional	0.04094 (IC95% -0.04580-0.12768) p = 0.5445	0.86 p = 0.3550	0.5277	2.1357 (IC95% 0.4645-9.8192)

\*sobre 1545 estudiados por PCR-TR

TABLA 4.– Consultas por enfermedad tipo influenza. Años 2010 a 2013 comparados con 2009

Año	2009	2010	2011	2012	2013
SE* 1-35 (%)	2805 (100.0)	924 (32.9)	731(26.1)	430 (15.3)	559 (19.9)
SE 18-35 (%)	2652 (100.0)	723 (27.3)	530 (20.0)	296 (11.2)	450 (17.0)
SE de mayor circulación**	2383 (100.0)	237 (9.9)	479 (20.1)	255 (10.7)	450 (18.9)

\* SE Semana epidemiológica; \*\*2009: 22-31; 2010: 37-51; 2011: 26-36; 2012: 34-49; 2013: 18-35

a fin de julio) llegando a detectarse uno a tres casos por semana durante el mes de agosto (SE 31 a 35) (Fig. 3).

**Características de los casos.** De los 209 casos positivos 109 (52.2%) eran varones. La mediana de la edad del total de positivos fue de 41 años (1mes-87años) y el 75% eran menores de 61 años. En las Tablas 1 y 2 se detalla esta información.

El grupo etario de menores de 1 año (31) fue el de mayor número absoluto de casos, seguido por el de 1 año de edad (15), teniendo en cuenta además la extensión de esos períodos (solo un año). Cuando la agrupación de la edad se realizó por períodos de cinco años, el grupo de 0-4 años fue el de mayor frecuencia (62 casos), seguido por el de 60-64 (20) y el de 55-59 (16) (Tablas 1 y 2, esta última con datos desglosados no presentados).

En la Tabla 3 se puede observar la relación de proporciones de positivos y subtipo de virus de influenza, según grupos etarios.

**Vacunación.** En 11 casos (9 adultos y 2 niños) se desconocía el dato. Habían recibido una dosis de vacuna 23 (11.6%) de los 198 en que constaba el dato, 15 adultos de 36 a 81 años y 8 niños, 7 menores de 2 años (uno con secuela post bronquiolitis por virus sincicial respiratorio) y uno de 3 años con leucemia. Treinta y tres (97.1%) de los mayores de 64 años no estaban vacunados. Los 15 fallecidos están incluidos en los 175 (88.4%) no vacunados. El adulto que se infectó en febrero (SE 6) durante un viaje al hemisferio norte, tenía una dosis de vacuna de la temporada 2012 de nuestro país y cursó la enfermedad en forma ambulatoria. Como dato adicional, en la Fig. 4 se presenta la cobertura nacional con la vacuna antigripal y el número de casos de influenza en nuestro hospital según SE<sup>11</sup>.

**Internación.** Hasta fin de agosto (SE 1-35) se internaron 380 casos de neumonía en el Servicio de Clínica Médica y 73 en forma directa en Unidad de Terapia Intensiva de adultos. De los 453, 320 (70.6%) ocurrieron entre las SE 18-35 (comienzo de mayo a fin de agosto) con una media por SE de  $17.8 \pm 9.1$  (Fig. 6).

De los 209 positivos, 175 (83.7%) requirieron internación, 31 niños menores de 1 año y 144 de 1 año y mayores. Diez de los 141 adultos internados tenían ante-

cedentes de vacunación, cuatro eran mayores de 64 años (uno con cardiopatía) y el resto con diversos factores de riesgo. Todos tuvieron buena evolución.

**Letalidad.** Se produjeron 15 (7.2%) muertes, siete varones. Entre los niños, el único fallecido tenía 5 años y presentaba una leucemia aguda bifenotípica, diagnosticada 45 días antes de su infección. La letalidad del grupo fue de 1.5% (Tabla 1). Las 14 muertes restantes ocurrieron en mayores de 38 años, ocho eran mayores de 64. En la Tabla 2 se presenta la ocurrencia y porcentaje de muertes por grupos etarios. El valor de  $\chi^2$  de tendencia de letalidad por grupo etario fue 10.942,  $p = 0.0001$ .

Con referencia a la letalidad de acuerdo con el subtipo de influenza A, en 2 casos se diagnosticó H3 estacional y en 13 H1N1 (Tabla 3).

**Residencia.** En 205 (98.1%) casos fue la provincia de Buenos Aires, en tres la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y en uno la provincia de Misiones. Del total de casos de la provincia de Buenos Aires 157 (76.6%) correspondió a la Región Sanitaria VII, dentro de ella 46 (29.3%) al partido de Morón, enclave del Hospital, 33 (16%) a la Región XII (La Matanza), 20 (9.6%) a la Región V y uno a la VI. No difiere de la residencia habitual de los pacientes del hospital.

**Evolución 2009-2013.** En la Tabla 4 se presentan las consultas por enfermedad tipo influenza, años 2010 a 2013, comparados con 2009. En la Tabla 5 figuran los datos de las SE de mayor circulación viral de influenza tipo A desde el 26/06/2009 hasta la SE 35 de 2013, considerando las muestras recibidas y diagnosticadas por el Laboratorio de Virología. De los 1 270 casos estudiados en 2009, 356 (27%) fueron positivos para influenza tipo A y uno para tipo B. En forma retrospectiva se procesaron además 203 muestras negativas por IFD para virus respiratorios de las SE de mayor circulación, obteniéndose 66 (33%) positivos más. En 2010 circuló influenza tipo B desde la SE 22 a 27 (inicio de junio a mediados de julio) sumando 31 casos. En 2011 no se detectó circulación de influenza tipo B. En 2012, luego de la detección de un caso de influenza del tipo B en la SE 28 (mediados de julio) entre las SE 31 y 41 (agosto a inicio de octubre) circularon conjuntamente FLU-A y B, seguido de A hasta

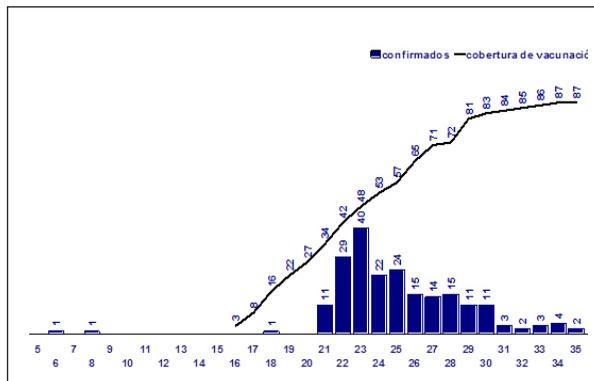


Fig. 4.– Cobertura de vacunación antigripal en la Argentina\* e incidencia de casos de influenza en el Hospital Nacional Prof. A. Posadas por semana epidemiológica. Año 2013, SE 1-35.

\* Fuente de datos: coberturas ProNaCei-Ministerio de Salud de la Nación<sup>20</sup>.

Se redondearon los porcentajes de cobertura para mejor visualización

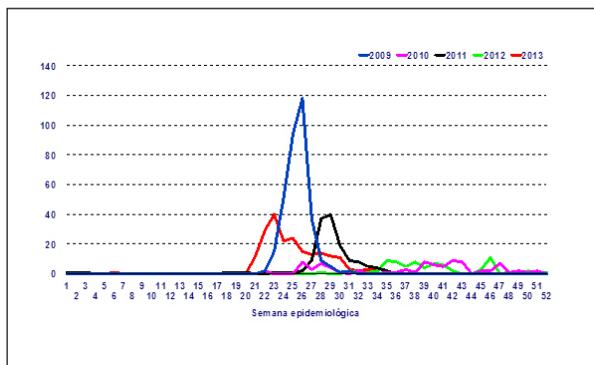


Fig. 5.– Circulación de influenza según semana epidemiológica. Hospital Nacional Prof. A. Posadas. Años 2009-2013\*  
\*Hasta SE35

la SE 50 (mediados de diciembre) con dos casos de tipo B en las SE 45 y 52 (inicio de noviembre y fin de año). En total se detectaron 74 virus, 33 tipo B y 41 tipo A. En la Fig. 5 se pueden observar las curvas de circulación viral en el período 2009-2013 (este último hasta la SE 35).

En 2009 fallecieron 33 pacientes con infección respiratoria aguda grave. Si solo medimos la letalidad con los pacientes confirmados, la misma fue de 5.4%; si agregamos los pendientes de diagnóstico 6.9%, y si sumamos los negativos con clínica compatible 9.9%. En 2010 fallecieron dos niños de 1 y 2 años por influenza A no subtipificable. En 2011 siete niños de 2 meses, 2 años y 5 de 11 a 15 años, todos por influenza A H3 estacional, y en 2012 un niño de 6 años por H1N12009, siendo la letalidad anual total de 4.1%, 5.6% y 2.9% respectivamente, y la de

2013 hasta agosto, 7.2%, de acuerdo con lo expresado anteriormente.

## Discusión

*Evolución de las consultas.* En la SE 21 (mediados de mayo) se detectó en nuestro hospital el inicio de la temporada de influenza por el aumento de las consultas por enfermedades respiratorias y ETI, que fue más temprano que en años anteriores (Figs.1 y 2). En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires la curva de 2013, de la SE 23 hasta la 27 (fin de junio) transitó la zona de epidemia, el resto coincidió con nuestros datos. En el país el pico fue desde SE 24 a 27 (junio) y al igual que en nuestro hospital la curva no llegó a la zona de epidemia. El número de consultas por ETI en el año 2013 en la Región Sanitaria VII de la provincia de Buenos Aires fue un 8% menor que en 2012, en tanto en nuestro hospital fue 23.1% mayor. En 2009 la alarma provocada en la población ante el anuncio de la pandemia pudo haber provocado el aumento de consultas aun por cuadros leves. Por el contrario, en 2013 el no alertar a la población ante el mayor número de casos positivos, pudo haber influido en el menor número relativo de consultas<sup>6, 12, 13</sup>. En América del Norte la temporada de influenza se inició tempranamente. En EE.UU. y Canadá las detecciones comenzaron a aumentar a fin del otoño e hicieron un pico a mitad de enero 2013. En México comenzaron aun antes e hicieron su acmé a fines de enero.

En Europa, la incidencia aumentó un mes después que en América del Norte, con la mayor frecuencia a comienzo de febrero, y se prolongó hasta mediados de abril (SE 5-16). En África del Sur, América Central y la región del Caribe y tropical de América del Sur y en los países vecinos, Brasil, Chile y Uruguay, la cronología de la incidencia fue similar a la nuestra. En Australia y Nueva Zelanda el comienzo del período de influenza se retrasó hasta agosto (SE31) y perduró hasta mediados de septiembre (SE38), con una duración menor que la habitual<sup>14-18</sup>.

*Circulación viral.* En nuestro estudio durante 2013, al igual que en el resto del país, predominó la circulación de Influenza A (99.5%) y específicamente el subtipo H1N1pdm09 (74%). En la Argentina la frecuencia de FLU-B fue de 3.25% y en 18 jurisdicciones se observó circulación concomitante de tipos A y B.

En EE.UU. y Canadá predominó la influenza tipo A (71%), el subtipo fue H3 estacional en más del 85%, como en los países asiáticos del este. En México la mayor incidencia fue por FLU- B en el 75% y no se registraron casos de influenza A H1N1pdm09. En Europa el 63% fue tipo A, de ellos el 66% subtipo H1N1pdm09. En el Caribe, América Central, países tropicales de América del Sur, al igual que en los países del cono sur y Brasil, predominó influenza A (H1N1pdm09) y en segundo lugar H3. En Australia y Nueva Zelanda hubo

co-circulación de Influenza A (H1N1pdm09), A(H3N2) e influenza B<sup>14-18</sup>.

*Características de los casos.* Se comprobó que existía una diferencia significativa entre el número de casos del grupo de 40-64 años y los otros. La chance de tener la enfermedad fue más de 3 veces mayor que en el grupo de 15 a 39 años y casi tres veces mayor que en el grupo mayor de 64 (Tabla 3).

Al comparar el porcentaje de positivos, la chance de presentar un estudio virológico positivo relacionado con las muestras estudiadas fue 10.5 veces (7.2 a 15.5) mayor en los adultos, siendo la diferencia de proporciones (test z) con los niños estadísticamente significativa. Este cálculo se realizó solo con los positivos por PCR-RT. Se debe tener en cuenta que, mientras PCR-RT se aplicó a todos los niños internados en 2013 con infección respiratoria baja e IFD negativa, en adultos esa prueba solo se efectuó, desde mediados de mayo, a los casos de neumonía grave y/o con factores de riesgo (sesgo de la población en estudio) (Tabla 3).

En el país, por otra parte, los casos de influenza correspondieron en su mayoría a > 15 años, y el 41% de los positivos en pacientes ambulatorios correspondió al grupo de 25 a 64 años<sup>13</sup>.

*Vacunación.* Las cepas de influenza A y la mayoría de las B identificadas por el LNR en la Argentina se encontraban relacionadas con las incluidas en la fórmula de la vacuna antigripal aplicada en 2013 en el hemisferio sur, cuyos componentes son A/Victoria/361/2011 (H3N2), A/California 07/09 (H1N1pdm09) y B/Wisconsin/1/10. De igual modo, la circulación viral en el hemisferio norte coincidió con la composición de la fórmula de la vacuna correspondiente. Por ello, la cobertura con la vacuna específica juega un papel importante en la prevención<sup>5, 13</sup>.

El retraso en la aplicación de la vacuna antigripal y la baja cobertura alcanzada en la población blanco de nuestro país, puede ser la causa del alto porcentaje de no vacunados en nuestro hospital, teniendo en cuenta que cuando comenzó el aumento del número de casos la cobertura era de 34.3% y de 47.9% en el pico del mismo. En la SE 35 (fin de agosto) aún no se había alcanzado el nivel óptimo de cobertura de 95%. Debido además a ello, los menores de 9 años de nuestro grupo con una dosis no pudieron recibir la segunda para cumplir con la Norma Nacional de Vacunación; fueron siete menores de 2 años y un niño de 3 años que no había recibido ninguna dosis en años anteriores (Fig. 4)<sup>11, 19-22</sup>.

*Internación.* La estrategia del estudio en los adultos no permite evaluar si la presentación en general fue grave, si bien es cierto que en las SE con mayor positividad de los estudios, disminuyó la consulta por ETI pero aumentó la internación por neumonía, lo que pudiera ser una pauta de la gravedad de los casos que consultaron. En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires el máximo de hospitalización

fue entre las SE 25-29 (mediados de junio-mediados de julio) en tanto que en nuestro estudio fue anterior, SE 22 a 28 (fin de mayo- inicio de julio), al igual que en el resto del país<sup>12, 13</sup>. Por otra parte, en EE.UU. y Canadá se observaron cuadros más graves de enfermedad comparada con temporadas anteriores<sup>1</sup>. En Europa las tasas de morbilidad fueron mayores en comparación con las temporadas previas. Los casos graves ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de edad de mayores a 15 años, y fueron debidos principalmente a A(H1N1)2009 e influenza B<sup>5, 14-18</sup>.

*Letalidad.* En nuestro hospital la tendencia del aumento de la letalidad con la edad fue estadísticamente significativa. La letalidad total fue 7.2%, con predominio de adultos mayores de 64 años y la probabilidad de morir en este grupo fue 6.5 mayor (2.2-19.3) que en los menores de 65 (Tabla 3). En EE.UU. la mortalidad alcanzó el valor más alto desde el 2009, y al contrario que en nuestros casos, hubo tres veces más defunciones infantiles que en la temporada anterior.

Un exceso de mortalidad se observó solo en personas mayores de 64 años de edad, igual que en nuestro grupo de estudio<sup>5, 14-18</sup>.

*Evolución luego de la pandemia.* Al analizar la evolución de la influenza desde 2009 a 2013, se observa que el porcentaje de consultas de ETI en el período SE 1-35 va disminuyendo de 2010 hasta 2012, con un aumento en 2013 con respecto al año anterior. Lo mismo ocurre si solo tomamos la temporada de influenza en 2013 SE 18-35, donde se observa un incremento del 52.0% con respecto a 2012 (Tabla 4).

Con respecto al diagnóstico viral luego de la pandemia, el mayor porcentaje de detección de FLU-A se obtuvo en 2013. La comparación año a año es difícil, ya que existen variaciones en las estrategias de la población en estudio, algoritmo diagnóstico y de toma de muestra<sup>23</sup>, lo cual constituye una limitación de nuestro estudio. Los años con mayor número de casos positivos confirmados fueron 2009 y 2013, en los que circuló el subtipo H1N12009. En cambio en 2010, 2011 y 2012, cuando circuló preferentemente el subtipo H3, la demanda diagnóstica y el porcentaje de detección fueron inferiores y la estrategia de estudio influyó en que la mayoría de los diagnosticados fueran niños (Tabla 5).

En los años 2009 (junio a mediados de julio), 2011 (julio y agosto) y 2013 –el más temprano (fin de mayo a fines de agosto)– coincidieron la circulación viral con la época invernal y con el aumento del número de consultas, en tanto que en 2010 y 2012 se detectó poca circulación viral y en ambos el tipo A en la época primaveral, mediados de septiembre a mediados de diciembre y mediados de agosto a principio de diciembre respectivamente. En 2010 y 2012 las SE con mayor proporción de consultas no coincidieron con la circulación viral.

En conclusión: en el año 2013 en nuestro hospital se observó un aumento del porcentaje de consulta por

TABLA 5.- *Influenza A total y por subtipos según diagnóstico y semanas epidemiológicas (SE) de mayor circulación anual. Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. Años 2009-2013\**

AÑO	SE	GRUPO ETARIO	IFD**	TOTAL RECIBIDAS	TOTAL + (+/RECIBIDAS%)	SIN SUBTIP	H1N1	H3
2009	22-31	<15	122	719	190 (25)	0	187	3
		>14	6	551	166 (27)	0	152	14
		<b>TOTAL</b>	<b>128</b>	<b>1270</b>	<b>356 (27)</b>	<b>0</b>	<b>339</b>	<b>17</b>
2010	37-51	<15	49	740	50 (7.0)	0	0	50
		>14	0	19	8 (8/19)	0	0	8
		<b>TOTAL</b>	<b>49</b>	<b>759</b>	<b>58 (8.0)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>58</b>
2011	26-36	<15	55	829	129(16)	11	1	117
		>14	0	17	7 (7/17)	0	0	7
		<b>TOTAL</b>	<b>64</b>	<b>846</b>	<b>136 (16)</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>124</b>
2012	34-49	<15	21	649	39 (6)	3	5	31
		>14	0	30	4 (4/30)	0	1	3
		<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>679</b>	<b>43 (6)</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>34</b>
2013	18-35	<15	31	1348	66 (5)	1	48	17
		>14	0	512	141 (26)	7	105	29
		<b>TOTAL</b>	<b>31</b>	<b>1875</b>	<b>207 (11)</b>	<b>8</b>	<b>153</b>	<b>46</b>

\*hasta SE35 (fin de agosto); \*\* FLU-A(+) por IFD

enfermedades respiratorias, concomitante con aumento de la internación por neumonía en adultos y detección de FLU-A(H1N1pdm), con una letalidad de 7.2% con predominio de mayores de 64 años. Nuestro hospital, que es referente, debe actuar como centinela de la enfermedad; por ello la estrategia de seguimiento continuo con estudio virológico para influenza -intra e inter-epidemia- de todos los internados con infección respiratoria aguda grave de todas las edades es la más efectiva con menor costo para detectar con mayor sensibilidad y especificidad el inicio de un brote y poder establecer comparaciones año a año. La estrategia empleada durante el período SE18-35/2013 tanto desde el punto de vista de la toma de muestra en adultos como de la aplicación de las técnicas de laboratorio fue la más adecuada.

La subtipificación debe entenderse con fines epidemiológicos y no clínicos. En la población general es necesario conocer el subtipo circulante solo al inicio del brote para aplicar el antiviral adecuado. Si son sensibles a los antivirales no se requiere del informe diario del subtipo. Esto origina gastos e innecesarios esfuerzos de parte del laboratorio y demoras en la decisión médica.

La vacuna específica es el medio de prevención con menor costo y mayor beneficio, por ello su disponibilidad anual y la cobertura en tiempo y forma, que depende de esfuerzos continuos de promoción de la salud, son indispensables para evitar la enfermedad y muerte en los grupos de mayor riesgo.

Recordamos que para que la vigilancia epidemiológica sea eficaz ante el aumento del número de casos es indispensable que: a) la definición de caso sea clara y no

cambie durante la evolución de la enfermedad, creando confusión en el equipo de salud, b) la población sea informada sobre la situación epidemiológica y los síntomas para poder acceder a la consulta, c) la detección por el equipo de salud sea temprana, d) sus integrantes notifiquen, e) exista un buen registro de datos y f) el método de confirmación de laboratorio sea sensible, específico, operativo y esté disponible en toda la red sanitaria.

**Agradecimientos:** La realización de este trabajo no hubiese sido posible sin la importante colaboración de la Bioq. Viviana Acosta del Laboratorio de Virología, las Dras. Soledad Hidalgo y Laura Capizzano y Secretarías Cinthia Rodríguez y Griselda Banini del Servicio de Emergencia de Adultos y los Dres. Alejandra Chamorro y Néstor Viviani a cargo del Servicio de Emergencia de Pediatría, y los Residentes de los Servicios de Clínica Médica y Pediatría.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud. Manual de Normas y Procedimientos de Vigilancia y Control de Enfermedades de Notificación Obligatoria. Ministerio de Salud de Argentina. Revisión Nacional 2007; p 126-8. En: <http://www.snvs.msal.gov.ar/descargas/Manual%20de%20Normas%20y%20Procedimientos%202007.pdf>, consultado el 20/07/2013.
2. World Health Organization. Influenza virus infections in humans. July 2013 En: [http://www.who.int/influenza/GIP\\_InfluenzaVirusInfectionsHumans\\_Jul13.pdf](http://www.who.int/influenza/GIP_InfluenzaVirusInfectionsHumans_Jul13.pdf), consultado el 08/08/2013.
3. SridharS, Begom S, Bermingham A, et al. Incidence of influenza A(H1N1)pdm09 infection, United Kingdom,

- 2009-2011. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 1866-9. En: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/19/11/pdfs/13-0295.pdf>; consultado el 11/11/2013.
4. Center for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report Influenza Activity - United States, 2012-13. Season and Composition of the 2013-14 Influenza Vaccine. *MMWR* 2013; 62: 473-9. En: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6223.pdf>; consultado el 14/05/2013.
  5. Center for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Overview of Influenza Surveillance in the United States. En: <http://www.cdc.gov/flu/pdf/weekly/overview.pdf>; consultado el 18/10/2013.
  6. Comisión para la Contingencia de Influenza A (H1N1), Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. Epidemia de Influenza A (H1N1) en la Argentina. Experiencia del Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. *Medicina (B Aires)* 2009; 69: 393-423.
  7. Food and Drug Administration. In Vitro Diagnostic 2009 H1N1. Tests for Use in the 2009 H1N1 Emergency. En: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM188679.pdf>; consultado el 13/09/2010.
  8. WHO Information for Molecular Diagnosis of Influenza Virus in Humans – update. En: [http://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/molecular\\_diagnosis\\_influenza\\_virus\\_humans\\_update\\_201211.pdf](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/molecular_diagnosis_influenza_virus_humans_update_201211.pdf); consultado el 20/12/2012.
  9. Di Rienzo JA, Casanoves F, Balzarini MG, González L, Tablada M, Robledo CW. *InfoStat*, versión 2008, Grupo *InfoStat*, Facultad de Ciencia Agropecuarias, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. Actualización 2012. En: <https://www.google.com/search?client=gmail&rls=gm&q=infostat>; consultado el 01/02/2013.
  10. Bortman M. Elaboración de corredores o canales endémicos mediante planillas de cálculo. *Rev Panam Salud Publica* 1999; 5:1-8.
  11. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Normas de Influenza. Ministerio de Salud. Argentina. En: <http://www.msal.gov.ar/index.php/ayuda/51-programa-nacional-de-inmunizaciones>; consultado el 20/05/2013.
  12. Departamento de Epidemiología Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Sala de Situación. Infecciones respiratorias agudas. SE 44. En: <https://mail.google.com/mail/u/0/?shva=1#search/rforlenza%40buenosaires.gob.ar/14280d495213e7e9?projector=1>; consultado el 22/11/2013.
  13. Secretaría de Promoción y Programas Sanitarios. Ministerio de Salud. Argentina. Boletín Integrado de Vigilancia 186/2013. SE: 35, p 8-34. En: <http://www.msal.gov.ar/index.php/home/boletin-integrado-de-vigilancia>; consultado el 09/09/2013.
  14. World Health Organization. Review of the 2012-2013 winter influenza season, northern hemisphere. *Weekly epidemiological record* 2013; 22: 225-32. En: <http://www.who.int/wer/2013/wer8822.pdf>; consultado el 23/10/2013.
  15. Centre for Disease Control and Prevention of the United States. 2013-2014 Influenza Season. *Weekly Influenza Surveillance Report* 2013. En: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/>; consultado el 23/10/2013.
  16. PanAmerican Health Organization. Summary of the 2012 – 2013 influenza season in the WHO European Region. *Reporte Regional de Influenza* 2013. En: [http://www.euro.who.int/data/assets/pdf\\_file/0011/195824/Summary-of-the-20122013-influenza-season-in-the-WHO-European-Region-final.pdf](http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0011/195824/Summary-of-the-20122013-influenza-season-in-the-WHO-European-Region-final.pdf); consultado el 23/10/2013.
  17. Organización Panamericana de la Salud. Actualización Regional Semana Epidemiológica 39/2013. *Reporte Regional de Influenza* 2013. En: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=docview&gid=23228&Itemid=](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=docview&gid=23228&Itemid=); consultado el 23/10/2013.
  18. Australian Government Department of Health. Report Number 8. *Australian Influenza Surveillance Report* 2013; 8: 1-17. En: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/9B1AA56F50690D73CA257BF0001E45E8/\\$File/ozflu-no08-2013.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/9B1AA56F50690D73CA257BF0001E45E8/$File/ozflu-no08-2013.pdf); consultado el 23/10/2013.
  19. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Vacunación antigripal. Argentina. Ministerio de Salud. En: [http://www.msal.gov.ar/gripe/5 Equipos/info Equipos/lineamientos\\_antigripal\\_2013.pdf](http://www.msal.gov.ar/gripe/5 Equipos/info Equipos/lineamientos_antigripal_2013.pdf); consultado el 20/05/2013.
  20. ProNaCEI. Ministerio de Salud. Vacunación Antigripal Argentina 2013. Actualización al 16 de septiembre 2013. III Taller Nacional de Jefes y Jefas PAI; 2013 Dic. 18-20; Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
  21. Surveillance of Influenza Vaccination Coverage - United States, 2007-08 through 2011-12 Influenza Seasons. *Surveillance Summaries* 2013; 62: 1-28. En: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/ss/ss6204.pdf>; consultado el 25/10/2013.
  22. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Immunization Division Pregnant Women and Flu Vaccination. Internet Panel Survey, United States. 2013. En: <http://www.cdc.gov/flu/pdf/fluview/pregnant-women-2013.pdf>; consultado el 30/11/2013.
  23. Lopera C, Acosta V, Magdaleno A, et al. Laboratory diagnosis of pandemic influenza virus. III International Clinical in Virology Symposium and Advances in Vaccines. Buenos Aires, 8-10 noviembre 2010. Presentación N°29, p 80.