

CASOS SOSPECHOSOS DE INFLUENZA A H1N1 2009 INTERNADOS EN HOSPITALES PÚBLICOS DE ROSARIO

TORTOLO M¹; GUMPEL R²; OTTONE C³; FERRETTI V¹; LAGRUTTA M¹; PARODI R¹; CARLSON D¹; CERA D³; CELENTANO A³; GUNZIGER P⁴; COLOCCINI R⁴; MILJEVIC J⁴; BAGILET D²; NEGRO L²; KILSTEIN J², GRECA A¹.

1 Hospital Provincial del Centenario

2 Hospital Escuela Eva Perón

3 Hospital de Emergencias Clemente Álvarez

4 Hospital Juan Bautista Alberdi

Introducción

Durante el año 2009 el mundo fue testigo de la irrupción y rápida diseminación de una nueva variante del virus Influenza A, denominada H1N1 2009 California. En marzo de ese año se detectaron los primeros casos de gripe en México, algunos de ellos fatales. Se identificó al ganado porcino como la fuente primaria de transmisión hacia los humanos y desde entonces fue conocida como la “gripe porcina”. Debido a la gran transmisibilidad de esta cepa, especialmente por vía aérea, en poco tiempo se observó una alta incidencia en las poblaciones expuestas. Los niños y jóvenes, aún aquellos sin comorbilidades asociadas, fueron los más afectados inicialmente (1-9).

En junio de 2009 la Organización Mundial de la Salud elevó el fenómeno al grado de pandemia. Para marzo del 2010 casi todos los países del mundo habían reportado casos, y más de 17.000 muertes de pacientes H1N1 positivos habían sido confirmadas (1).

Sumado a estos hechos, la incertidumbre sobre la evolución de los nuevos casos, y el desconocimiento sobre la metodología diagnóstica y el tratamiento más adecuados trajeron aparejados altos costos en salud, inquietud, y muchas veces temor en la población.

En ese escenario, decidimos diseñar un trabajo para describir los aspectos epidemiológicos, clínicos, terapéuticos y de evolución de los casos sospechosos de gripe A H1N1 en pacientes adultos que sean internados en los principales hospitales de la ciudad de Rosario.

Creemos que al describir las características de nuestros pacientes contamos con una valiosa herramienta para optimizar su cuidado y mejorar el desempeño ante nuevos eventos de esta naturaleza.

Objetivos del trabajo

- Describir casos sospechosos de gripe internados en hospitales públicos de Rosario durante la pandemia de Influenza A H1N1 2009.
- Comparar los distintos aspectos clínicos, analíticos, virológicos y evolutivos de las diferentes subpoblaciones de pacientes internados con sospecha de gripe.
- Contrastar los datos con estadísticas de otras fuentes nacionales e internacionales.

Material y métodos

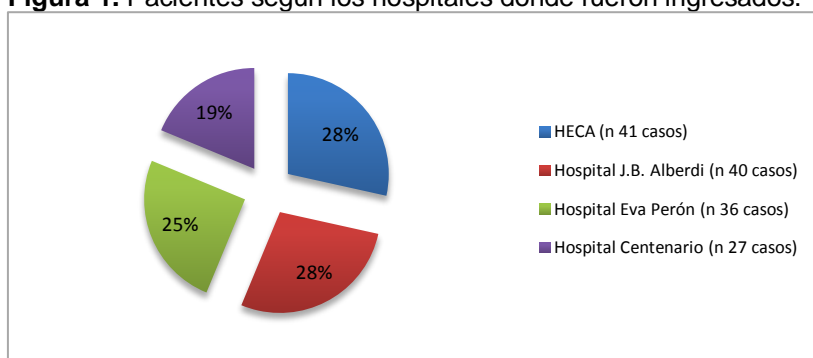
Se trató de un estudio descriptivo, observacional y prospectivo. Se incluyeron pacientes adultos (mayores de 14 años) que fueron internados en hospitales

públicos de la ciudad de Rosario por sospecha de gripe, definida como fiebre y síntomas respiratorios, en un espectro que va de enfermedad tipo influenza a neumonía (10)¹. Participaron los hospitales Eva Perón, Juan Bautista Alberdi, Hospital de Emergencias Clemente Álvarez (HECA) y Hospital Provincial del Centenario. Se recolectaron datos de la internación en una planilla prediseñada (*apéndice 1 y 2*), previo consentimiento informado del paciente (*apéndice 3*). Aunque el HECA sólo incluyó pacientes H1N1 positivos, esta información no fue descartada ya que consideramos que, en términos generales, la población de pacientes hospitalizados en dicho hospital es similar a la de los otros tres hospitales participantes. Sólo se excluyeron del análisis que evaluó la proporción de pacientes H1N1 positivos respecto a los pacientes negativos. El análisis estadístico de los datos fue realizado con el programa IBM SPSS Statics versión 19 Editor. La significancia de las diferencias correspondientes a las variables cuantitativas se estimó mediante la prueba de la t de Student. Las diferencias correspondientes a las variables cualitativas se estimó mediante la prueba de Chi cuadrado o la prueba de significancia exacta de Fisher cuando la primera no resultase aplicable. Se realizó un análisis de regresión logística. Se consideró diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de “p” era inferior a 0,05. Los datos se expresan como porcentajes, o como media \pm desvío estándar según corresponda.

Resultados

Se incluyeron 144 pacientes que fueron internados en 4 hospitales públicos de la ciudad de Rosario (Figura 1) entre junio y agosto de 2009 por síntomas compatibles con enfermedad respiratoria aguda febril (10). Las instituciones participantes fueron el Hospital Juan Bautista Alberdi, HECA, Hospital Eva Perón y Hospital Centenario, cuyos pacientes representaron el 28% en los dos primeros casos, el 25% y el 19% del total de casos.

Figura 1. Pacientes según los hospitales donde fueron ingresados.



Se incluyeron pacientes desde junio hasta agosto de 2009. Entre el 30 de junio y el 5 de julio se registró el mayor número de internaciones (Figura 2).

¹En base a las recomendaciones de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI); Sociedad Argentina de Pediatría (SAP); Comité Nacional de Infectología. DOCUMENTO SOBRE INFECCIÓN POR VIRUS DE INFLUENZA A (H1N1). Junio 2009.

Figura 2. Distribución de los pacientes según fecha de internación.

EDAD

La edad promedio de los pacientes ingresados fue de 41 años +/- 16, con un rango de 14 y 79 años. Los menores de 30 años constituyeron el grupo más numeroso, sólo un pequeño porcentaje eran mayores de 60 años (Figura 3.1). En quienes se investigó la presencia del virus Influenza A H1N1 2009 (H1N1 positivos o negativos) la distribución según la edad fue similar a la muestra general (Figura 3.2).

Figura 3.1. Distribución de los pacientes según la edad.

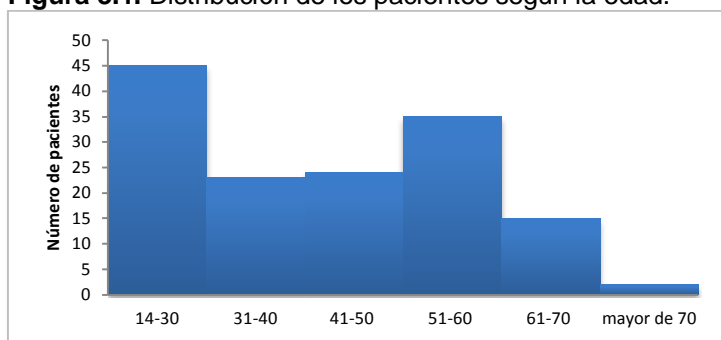
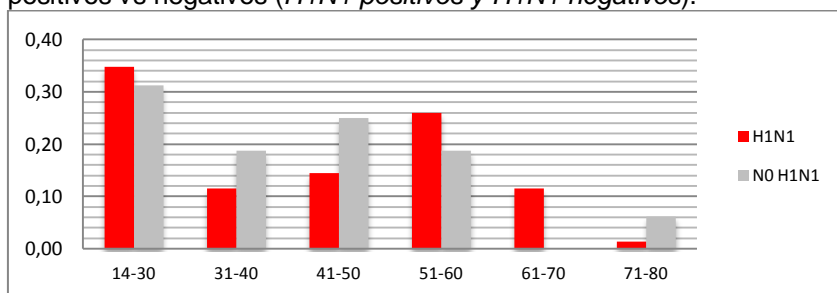


Figura 3.2. Edad de los pacientes con resultado de PCR del virus Influenza A H1N1 2009 positivos vs negativos (*H1N1 positivos y H1N1 negativos*).



No se observaron diferencias significativas entre la edad de los pacientes H1N1 positivos respecto a los pacientes H1N1 negativos (Figura 3.3). En cambio, como puede verse en la figura 3.4, la edad media de los pacientes fallecidos ($48,65 \pm 15,29$ años) fue significativamente mayor que la edad media de los pacientes externados ($40,35 \pm 15,77$ años). $p=0,030$.

Figura 3.3. Comparación de la edad de los pacientes H1N1 positivos vs negativos.

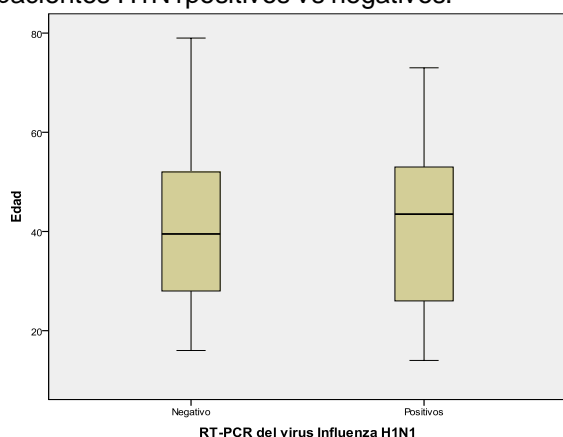
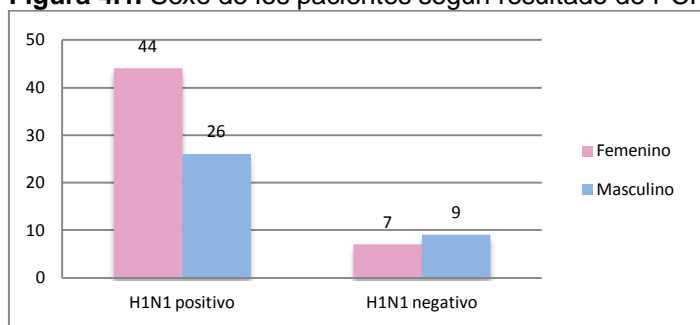


Figura 3.4. Comparación de la edad de los pacientes externados vs fallecidos.

SEXO

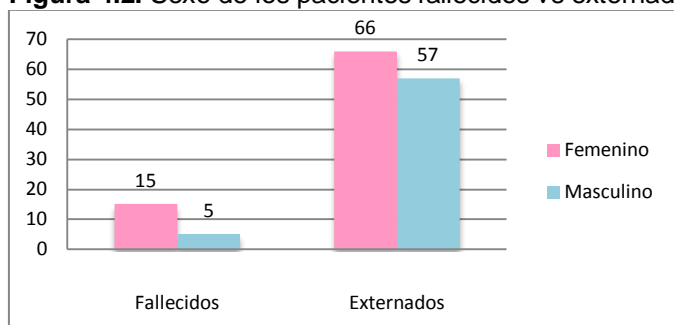
Las mujeres representaron el 57% del total, el 62,8% de los pacientes H1N1 positivos (44 de 70) y el 43,8% (7 de 16) de los pacientes H1N1 negativos (Figura 4.1). Esta diferencias no fue estadísticamente significativa.

Figura 4.1. Sexo de los pacientes según resultado de PCR del virus Influenza H1N1.



El 53,6% (66 de 123) de los pacientes externados eran mujeres; en cambio este porcentaje alcanzó el 75% (15 de 20) de los pacientes fallecidos. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Figura 4.2).

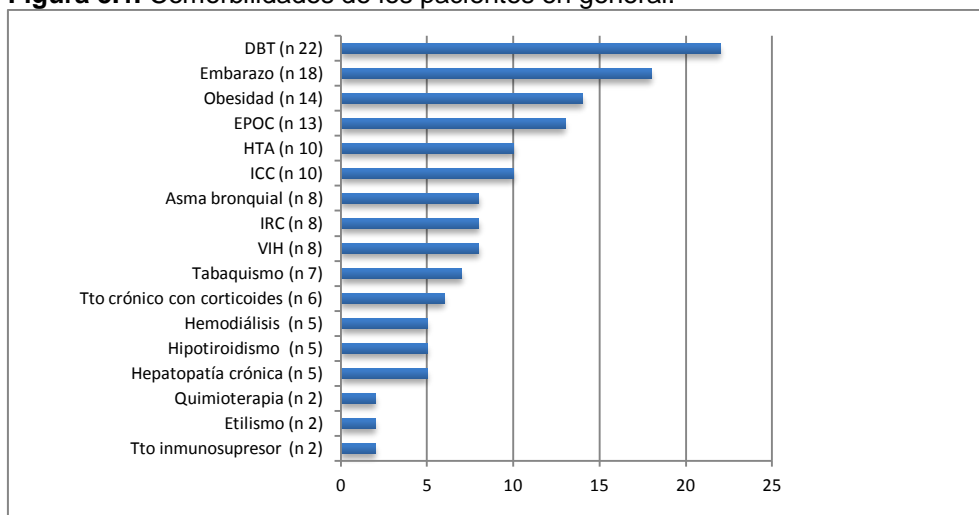
Figura 4.2. Sexo de los pacientes fallecidos vs externados.



COMORBILIDADES (Definiciones en el apéndice 2)

El 79% de los pacientes presentaba al menos una comorbilidad previa. La obesidad, diabetes (DBT), enfermedad obstructiva crónica (EPOC) y el embarazo fueron las más observadas (Figura 5.1).

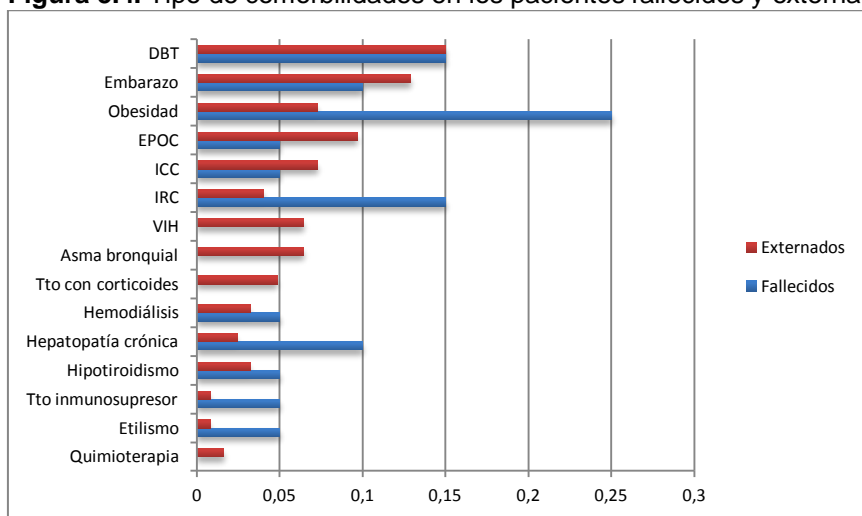
Figura 5.1. Comorbilidades de los pacientes en general.



No se observaron diferencias significativas entre el grupo de fallecidos y externados con respecto al porcentaje de pacientes con al menos una comorbilidad (85% vs 78%; $p= 0,41$). Tampoco observamos diferencias entre pacientes que requirieron ARM vs aquellos que no la requirieron (87% vs 75%; $p= 0,223$).

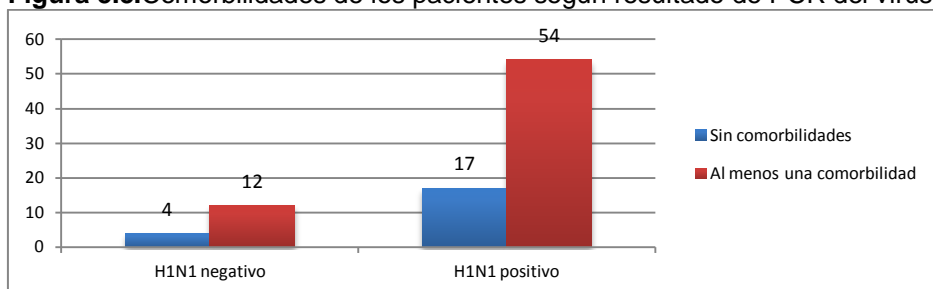
La presencia de ciertas comorbilidades fue mayor en pacientes fallecidos que en aquellos finalmente externados: obesidad (25% vs 7%); IRC (15% vs 4%); y hepatopatía crónica (10% vs 2%) (Figura 5.4)

Figura 5.4. Tipo de comorbilidades en los pacientes fallecidos y externados.



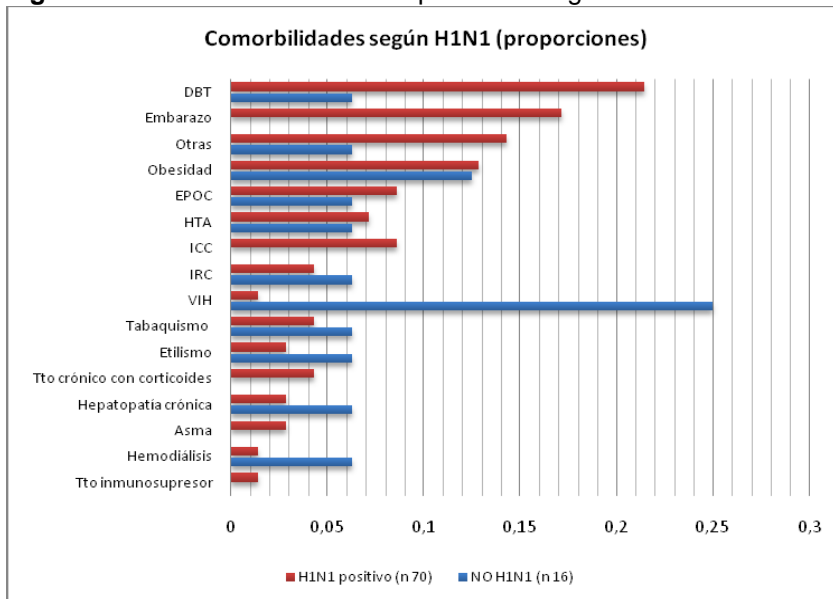
El 75% (12 de 16) de los H1N1 negativos y 76% (54 de 71) de los H1N1 positivo presentaban al menos una comorbilidad. Esta diferencia no fue significativa (Figura 5.5).

Figura 5.5. Comorbilidades de los pacientes según resultado de PCR del virus Influenza H1N1.



Como se ve en la figura 5.6, la obesidad fue más prevalente en los pacientes H1N1 positivos respecto a los pacientes H1N1 negativos (17% vs 0%), al igual que la DBT (21,4% vs 6,25%). Por el contrario, se observaron más pacientes HIV positivos en el grupo de los pacientes H1N1 negativos (25% vs 1,4%).

Figura 5.6. Comorbilidades de los pacientes según resultado de PCR del virus Influenza H1N1.



SIGNOS Y SÍNTOMAS

Los síntomas principales al ingreso fueron fiebre, tos, taquipnea, disnea, cefalea y mialgias (Figura 6.1). Que fueron similares entre los pacientes H1N1 positivos y negativos (6.2) y entre los pacientes fallecidos y externados (Figura 6.3).

Figura 6.1. Signos y síntomas al ingreso en general.

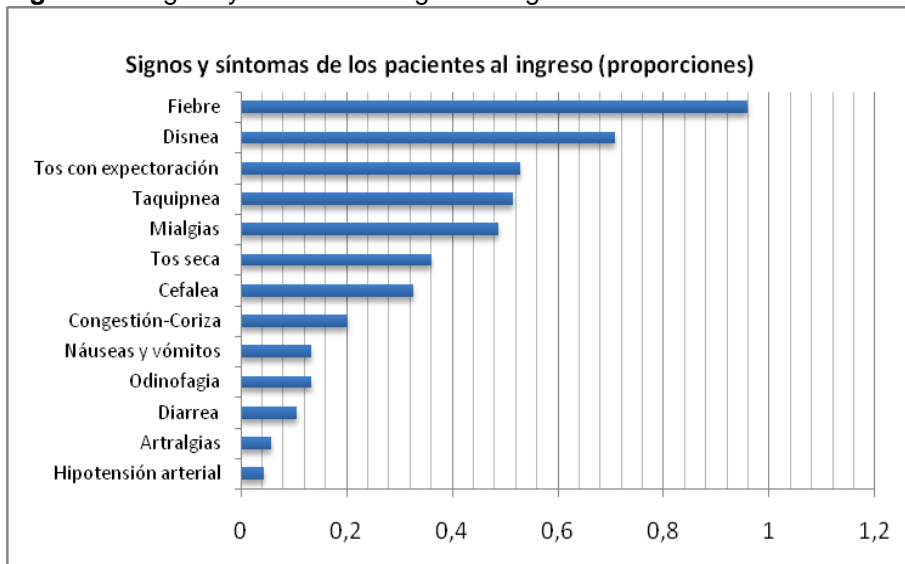


Figura 6.2. Signos y síntomas al ingreso según resultado de PCR del virus Influenza H1N1.

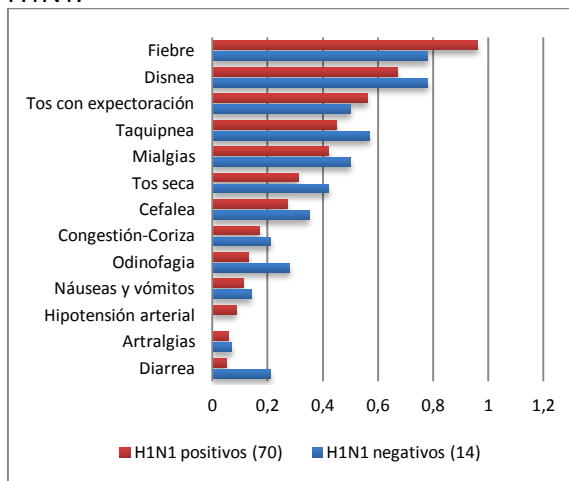


Figura 6.3. Signos y síntomas al ingreso en pacientes fallecidos y externados.



VALORES DE LABORATORIO

En el grupo de pacientes fallecidos se constató al ingreso valores de LDH superiores al de los pacientes finalmente externados. Otra diferencia significativa se observó en el cociente PaO_2/FIO_2 , que resultó menor en pacientes fallecidos. En cambio los valores de laboratorio de los pacientes H1N1 positivos no difirieron de los valores de pacientes H1N1 negativos (Tabla 1).

Tabla 1. Valores de laboratorio al ingreso. Comparación entre pacientes externados y fallecidos; y H1N1 positivos y negativos (en negrita diferencias estadísticamente significativas).

	Externados	Fallecidos	p	H1N1 positivos	H1N1 negativos	p
Leucocitos (mm ³)	11739 +/- 8631	10402 +/- 5695	ns	10803,19 +/- 5879	11025,00 +/- 7084	ns
PaO_2/FIO_2	431 +/- 60	287 +/- 130	< 0,0001	387,49 +/- 111	446,94 +/- 26	ns
CPK (UI/L)	302 +/- 351	272 +/- 130	ns	310,11 +/- 376	411,60 +/- 680	ns
TGO (UI/L)	47 +/- 43	74 +/- 54	ns	49,29 +/- 48	62,43 +/- 49	ns
TGP (UI/L)	44 +/- 40	51 +/- 30	ns	38,98 +/- 25	49,23 +/- 29	ns
LDH (UI/L)	580 +/- 372	1105 +/- 687	< 0,0001	843,78 +/- 583	647,63 +/- 535	ns

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

En más del 50% la radiografía de tórax evidenció opacidades bilaterales, similar en fallecidos y externados (Figura 7.1); y en pacientes H1N1 positivos y negativos (Figura 7.2).

Figura 7.1. Comparación de hallazgos en la radiografía de tórax pacientes externados y fallecidos

Figura 7.1. Comparación de hallazgos en la radiografía de tórax pacientes externados y fallecidos

Figura 7.1. Hallazgos en la radiografía de tórax de pacientes externados y fallecidos

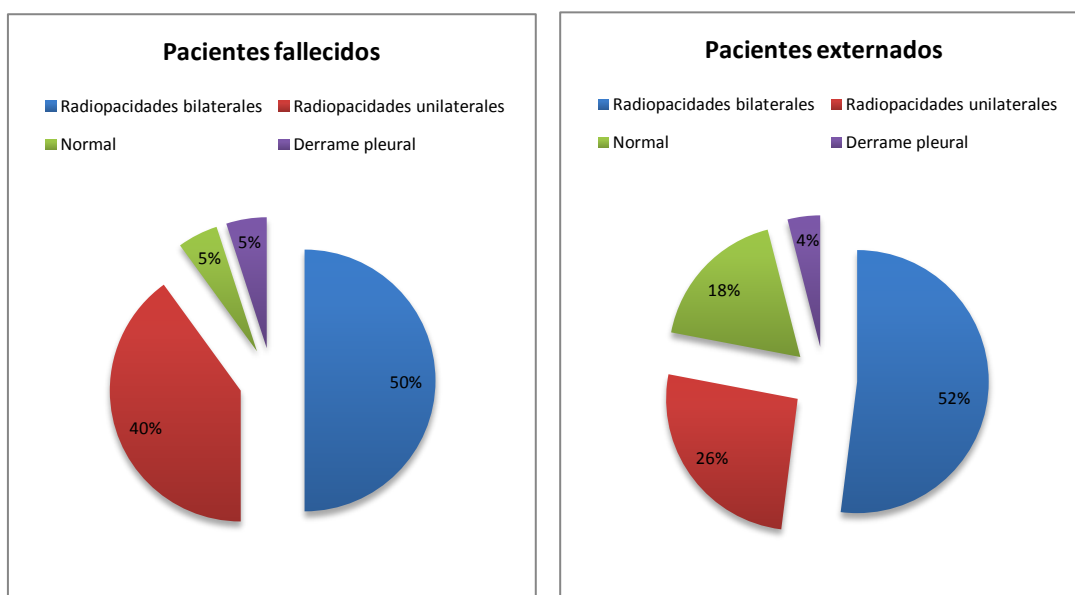
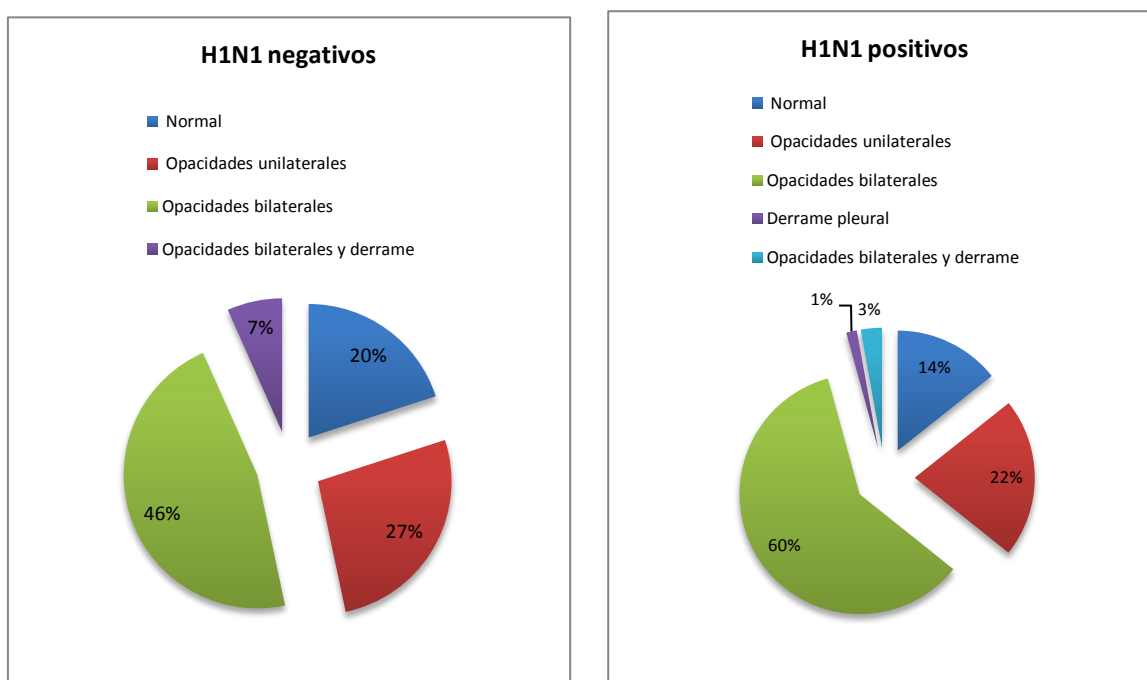


Figura 7.2. Hallazgos radiográficos y resultado de PCR del virus Influenza H1N1.



De los pacientes con radiografías patológicas al ingreso, el 15,7% (19 de 121) fallecieron. Esto también ocurrió en el 4,34% (1 de 23) de los pacientes con radiografía normal. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Figura 7.3).

El 80% (10 de 12) de los pacientes con radiografía de tórax normal resultó H1N1 positivo. Un porcentaje muy similar -81,3% (61 de 75)- con radiografías patológicas también presentaron resultado positivo para H1N1. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Figura 7.4).

Figura 7.3. Hallazgos radiográficos y mortalidad.

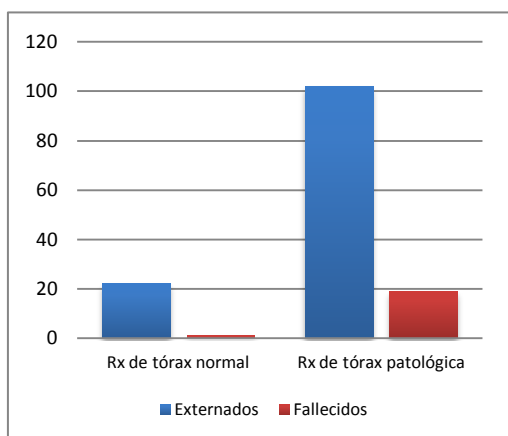
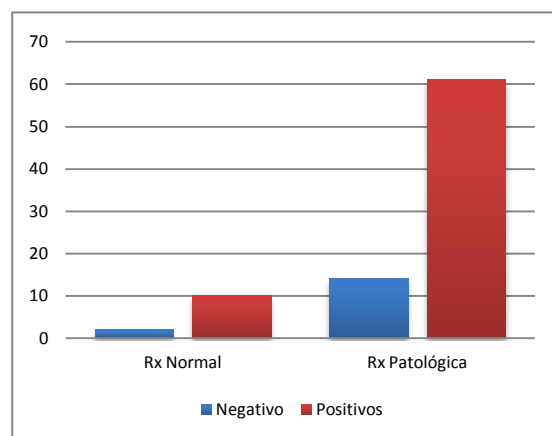


Figura 7.4. Radiografía de tórax y resultado de PCR del virus Influenza A H1N1 2009.



MICROBIOLOGÍA

Se realizó PCR del virus Influenza A H1N1 2009 en hisopado nasal y faríngeo de 87 casos (58,3% del total). Se detectó dicho virus en el 69% de los pacientes (en esta proporción fueron excluidos los pacientes del HECA, ya que este hospital sólo incluyó pacientes H1N1 positivos). Considerando la muestra total, 71 pacientes resultaron H1N1 positivos y 16 H1N1 negativos.

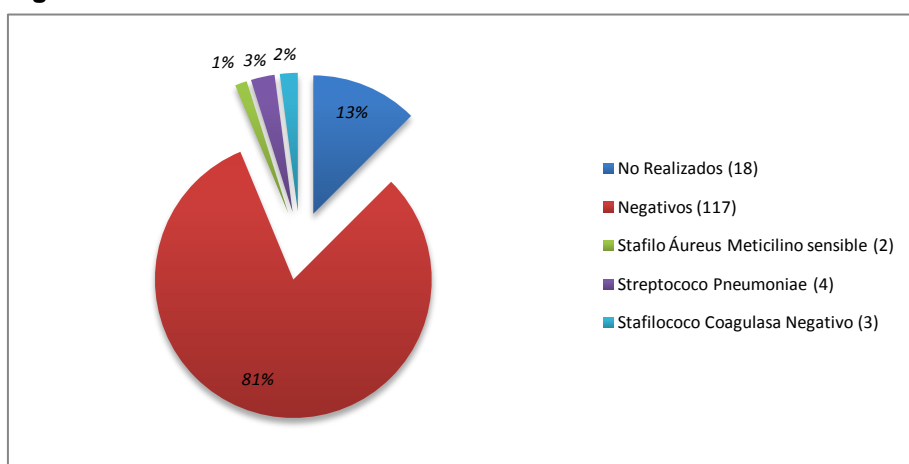
Casos con hemocultivos positivos

Se realizaron hemocultivos en el 87,5% de los casos. Nueve pacientes presentaron hemocultivos positivos (Figura 9.1). Cinco de los 7 casos en los que se realizó hisopado nasofaríngeo fueron H1N1 positivos, y 8 de los 9 pacientes tenían comorbilidades previas. Los hallazgos en la radiografía de tórax de este grupo de pacientes fueron variados (según el germen obtenido):

- *S. Pneumoniae*: 3 casos tenían opacidades unilaterales (uno era H1N1 negativo, 1 positivo, y en el restante esta determinación no fue realizada); 1 tenía opacidades bilaterales con derrame (H1N1 positivo)
- *S. Aureus*: los 2 casos tenían radiografías normales (uno era H1N1 positivo y el otro negativo)
- *S. Coagulasa negativos*: 2 tenían radiografías normales (uno H1N1 positivo y en el otro esta determinación no fue realizada), y 1 tenía opacidades bilaterales (H1N1 positivo)

Uno de los 9 pacientes de este grupo falleció: tenía 29 años, era obeso y tabaquista. En él se obtuvo desarrollo de *Stafilococo coagulasa negativo*, y el hisopado nasofaríngeo resultó positivo para H1N1.

Figura 9.1. Resultados de los hemocultivos.



Cultivo de esputo

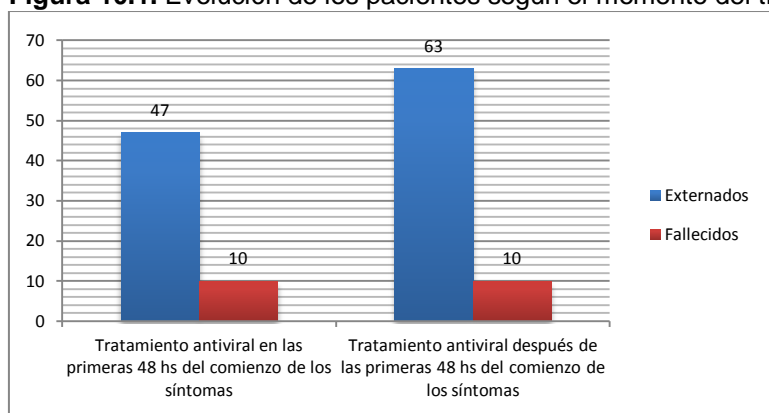
Realizado sólo en 27 casos, fue positivo en 3 de ellos. Se obtuvo el desarrollo de *S. Pneumoniae*; *S. Viridans* y *Cándida Albicans*(en un mismo paciente) y *Micobacterium Tuberculosis*. Todos los pacientes eran H1N1 positivos.

TRATAMIENTO

Del total de pacientes, el 96% y el 97% recibió tratamiento antiviral y antibiótico, respectivamente.

No se observaron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad al compararse los grupos que recibieron tratamiento antiviral dentro de las primeras 48 hs del comienzo de los síntomas o después de este lapso de tiempo (17,5% vs 13,7% respectivamente; $p=0,627$). Perdidos: 10 casos (fecha de comienzo de los síntomas y/o comienzo del tratamiento no detalladas).

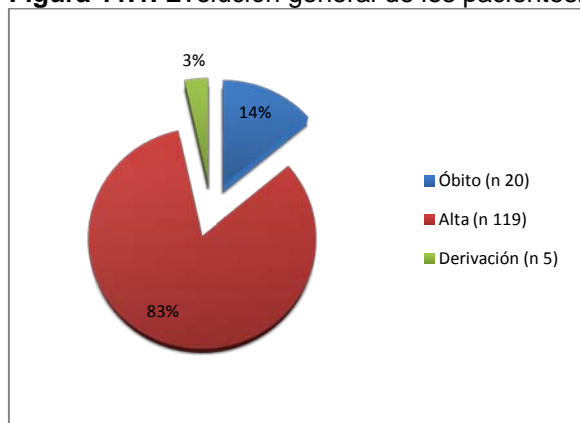
Figura 10.1. Evolución de los pacientes según el momento del tratamiento antiviral.



FIN DEL ESTUDIO

El tiempo de internación promedio fue de 7,3 días. Treinta pacientes (21%) requirieron internación en terapia intensiva y ARM, 119 pacientes (83%) fueron dados de alta, 5 (3%) fueron derivados a otros centros y 20 (14%) fallecieron.

Figura 11.1. Evolución general de los pacientes.



H1N1, requerimiento de ARM y mortalidad.

Treinta pacientes (21% del total) requirieron ARM. El promedio de edad era de 45,6 años (+/- 14,2). Sólo el 13,3% (4 de 30) no presentaba comorbilidades conocidas. Diecinueve (63,4%) fallecieron.

En nuestra muestra el requerimiento de ARM fue mayor en pacientes H1N1 positivos que en H1N1 negativos (40,8% vs 6%; $p= 0,006$) (Figura 11.2). La significancia estadística se mantuvo en el análisis multivariado luego de ajustar por edad, comorbilidades, y radiografía patológica al ingreso ($p= 0,02$). Cabe destacar que se realizó hisopado nasofaríngeo a todos los pacientes que fueron sometidos a ARM.

Como muestra la figura 11.3, observamos que el 26,7% de los pacientes H1N1 positivos fallecieron, versus el 6 % de los pacientes H1N1 negativos. Esta diferencia no alcanzó significancia estadística en los análisis realizados en bruto ($p=0,058$), ni en el análisis multivariado ajustados por edad, sexo, presencia de comorbilidades, radiografía de tórax patológica o valores de PAFI o LDH al ingreso.

Sin embargo, si comparamos aquellos pacientes que requirieron ARM o fallecieron, versus aquellos que presentaron buena evolución (externación sin requerimiento de ARM), observamos que el 44% de los pacientes H1N1 positivos requirieron ARM o fallecieron durante la internación, versus el 7% de los pacientes H1N1 negativos. Esta diferencia sí resultó estadísticamente significativa, tanto en el análisis en bruto ($p= 0,007$) como en el análisis multivariado luego de ajustar por edad, comorbilidades, y radiografía patológica al ingreso ($p= 0,02$).

Figura 11.2. Requerimiento de ARM y resultado de PCR del virus Influenza H1N1 2009.

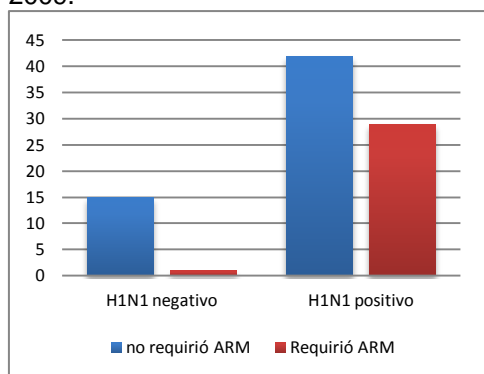
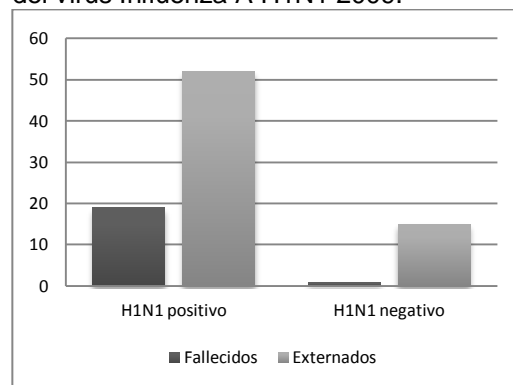


Figura 11.3. Evolución y resultado de PCR del virus Influenza A H1N1 2009.



DISCUSIÓN

Entre junio y agosto de 2009, durante la pandemia del virus Influenza A H1N1, se recolectó información de 144 pacientes adultos internados por sospecha de gripe en hospitales públicos de Rosario.

El 57% de los pacientes eran mujeres y los pacientes jóvenes -menores de 30 años- representaron el grupo más numeroso. La menor incidencia de la infección en los adultos mayores fue un hecho común observado en la mayoría de las series (1-9) (ver Tabla 2); y también un fenómeno notable en las pandemias anteriores del virus Influenza (13). Esta protección estaría explicada -al menos en parte- por el contacto previo de esta subpoblación con otras cepas del virus A H1N1 que circularon en la primera mitad del siglo XX.

La mayoría de nuestros pacientes tenía al menos una comorbilidad previa -hecho también destacado en otros estudios (1,2,3,8,15)- siendo la obesidad, DBT, EPOC y embarazo las más frecuentes. Estos hallazgos contrastan con lo descrito en uno de los primeros reportes de casos, donde la mayor parte de

los pacientes eran previamente sanos (5). En base a estos primeros datos, el concepto inicial de esta infección estaba signado por la mayor morbimortalidad de pacientes jóvenes y sanos, algo que indudablemente contribuyó a infundir cierto temor en la población general.

Los signos y síntomas más observados fueron la fiebre, tos con expectoración, disnea, taquipnea y mialgias; siendo raros los síntomas gastrointestinales, que representaron un hecho distintivo de la infección por la Influenza pandémica respecto a la IE según lo observado en otras series (1,2,3,9).

Más de 70% de los pacientes presentaron alteraciones en la radiografía de tórax del ingreso; hecho no vinculado a mayor requerimiento de ARM o mortalidad. Las opacidades bilaterales fueron los hallazgos más frecuentes.

Se realizó hisopado nasal y faríngeo para PCR de Influenza A H1N1 2009 en el 60% de los casos, detectándose dicho virus en el 69% de las muestras. Debido a que el HECA sólo incluyó pacientes H1N1 positivos, para este análisis en particular no se tuvieron en cuenta los pacientes allí internados.

En base al resultado de otros estudios, distintos organismos sanitarios recomendaban la administración del tratamiento antiviral dentro de las primeras 48 hs del comienzo de los síntomas (1,2,3,11). El 43,8% de los pacientes tratados en nuestra serie recibió la medicación antiviral dentro de este lapso de tiempo, aunque esta conducta no se asoció a una reducción de la mortalidad.

Finalmente 119 pacientes (83%) fueron externados, 5 (3%) fueron derivados a otros centros y 30 (21%) requirieron ARM. Veinte paciente (14%) fallecieron, una proporción ligeramente superior al descrito por otros autores (2,3). Una de las probables explicaciones de esta diferencia es que estas series incluyeron pacientes pediátricos, subgrupo de alta tasa de incidencia (1-6, 8,9,12,13). En cambio nosotros sólo consideramos pacientes adultos, incluyendo a los mayores de 65 años, que al igual que lo observado en gran parte de las series (1,2,4,11) constituyeron el subgrupo de mayor mortalidad frente a esta infección.

La edad media de los pacientes fallecidos fue significativamente mayor que la edad de los pacientes externados ($48,65 \pm 15,29$ vs $40,35 \pm 15,77$ años respectivamente; $p= 0,03$). Entre estos dos grupos de pacientes no se observaron diferencias significativas en cuanto al sexo, presencia de comorbilidades ni lesiones en la radiografía de tórax; aunque sí observamos diferencias en dos parámetros de laboratorio. El valor del cociente PAO_2/FIO_2 de los fallecidos fue menor y el valor de LDH plasmática fue mayor respecto a los pacientes externados. Este hallazgo sugiere que la magnitud del compromiso pulmonar inicial fue un hecho importante para la evolución final de los infectados.

También comparamos el grupo de pacientes H1N1 positivos y negativos: no detectamos diferencias en cuanto al sexo, edad, presencia de comorbilidades, valores de laboratorio (incluyendo PAO_2/FIO_2 y LDH), y alteraciones en la radiografía de tórax. Sin embargo observamos que la mortalidad de los pacientes H1N1 positivos tuvo tendencia a ser mayor que los pacientes negativos, sin significancia estadística, probablemente por el bajo número de pacientes (27% vs 6%; $p = 0,058$). Ampliando el análisis, cerca de la mitad (44%) de los pacientes H1N1 positivos tuvieron una evolución desfavorable - requirieron ARM o fallecieron durante la internación- versus el 7% de los pacientes H1N1 negativos. Esta diferencia sí fue estadísticamente significativa

luego del ajuste por edad, radiografía de tórax patológica al ingreso y comorbilidades.

Respecto a la comparación de estos dos subgrupos, al revisar la literatura encontramos estudios que investigaron similitudes y diferencias entre la infección por el virus de la Influenza A H1N1 2009 y la IE (12-14), con resultados dispares (ver Tabla 3). Uno de ellos (12), que incluyó pacientes detectados en la comunidad, no encontró diferencias en cuanto a los síntomas, factores de riesgo y proporción de pacientes internados en general, aunque al ajustar por edad, la proporción de pacientes H1N1 positivos internados fue mayor. Otro estudio reunió información aportada por organismos sanitarios de gran parte de los países europeos (13). Concluyó que el impacto en la comunidad de la pandemia del 2009 -medido en incidencia de enfermedad tipo influenza o infección respiratoria aguda- fue similar a registros previos de IE. En cambio, el estudio restante (14), que comparó pacientes internados H1N1 positivos con una cohorte de IE del mismo hospital, demostró mayor mortalidad y complicaciones en los pacientes H1N1 positivos, a pesar de ser más jóvenes y presentar menos comorbilidades previas.

Como se ve, hay numerosas diferencias entre el diseño y la muestra de estos estudios, que dificultan una comparación adecuada entre ellos.

Además, y haciendo extensiva esta explicación para las diferencias entre los resultados de nuestro estudio y los de otras series, creemos que el *origen* de cada cohorte de pacientes representa un hecho fundamental. Así, los variados aspectos geográficos, culturales, sanitarios, etc., resultan determinantes en la epidemiología, las manifestaciones clínicas y la evolución de cada proceso infeccioso. Por sí mismos pueden justificar las diferencias entre los estudios comparados, aún tratándose de la infección por una misma cepa del virus Influenza.

Entre las debilidades de nuestro estudio se destaca el insuficiente registro de la duración de los síntomas, necesario para una evaluación más precisa de la respuesta al tratamiento antiviral.

Tampoco se realizó una pesquisa sistemática de otros virus y otras cepas de Influenza en los casos H1N1 negativos; no pudiendo comparar las distintas infecciones entre sí (además no contamos con registros de años anteriores sobre pacientes con IE en los hospitales donde se llevó a cabo el estudio).

Otra debilidad es que uno de los hospitales (HECA) incluyó sólo pacientes H1N1 positivos. Para muchas de las comparaciones entre estas subpoblaciones asumimos que los pacientes H1N1 negativos excluidos no diferían en gran medida de los incluidos por los otros centros, conscientes de las limitaciones de esta proyección.

CONCLUSIÓN

La mayoría de los pacientes internados por sospecha de gripe eran jóvenes, más de las tres cuartas partes tenían comorbilidades previas, y el promedio de edad de los fallecidos fue mayor que los externados. La mortalidad de los pacientes H1N1 positivos tuvo tendencia a ser mayor que los pacientes negativos, sin significancia estadística (27% vs 6%; $p=0,058$). Pero al enfrentar aquellos que tuvieron peor evolución (requirieron ARM y/o fallecieron) versus los que presentaron buena evolución (no requirieron ARM y fueron externados),

sí observamos una diferencia significativa entre H1N1 positivos y negativos (44% vs 7% $p= 0,007$).

Este estudio permitió describir una serie de casos de gripe durante la primera pandemia de virus Influenza del siglo XXI, y sumar información a la creciente evidencia sobre el tema. Además representó una oportunidad especial para el trabajo en conjunto de 4 hospitales públicos de la ciudad de Rosario.

p: pacientes; UTI: Unidad de Terapia Intensiva; SGI: síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea); SDRA: síndrome de distress respiratorio del adulto; sdd: sin datos disponibles

Tabla 3.
Estudios
que

Tabla 2. Comparación entre distintas series de pacientes con Influenza A H1N1.

compararon la Influenza pandémica H1N1 2009 vs Influenza Estacional (IE).

	Australia ¹²	Europa ¹³	China ¹⁴
Diseño	Comparación entre p H1N1 (+) (871 p) vs p con IE (A/H1, A/H3, y B) (288 p) durante la temporada de gripe del año 2009	Comparación del impacto en la comunidad de Influenza H1N1 vs registros históricos de Influenza.	Comparación entre 382 p H1N1 (+) del año 2009 vs 754 pacientes con IE del invierno 2007/2008
Origen de los pacientes	Comunidad. Pacientes H1N1 (+) o IE detectados en la población general de Australia Occidental	Comunidad. Datos provistos por la red de supervisión de los casos de Influenza de cada país	Internados en el hospital donde se realizó el estudio (mismo hospital en ambas temporadas)
Año/temporada	Mayo-agosto 2009	2009-2010 vs inviernos desde 2003 a 2008	2009/2010 vs 2007/2008
Cepa no pandémica predominante	Influenza A (H3N2)	No detallada	No detallada
Resultados	<p>H1N1 (+): más jóvenes (26 vs 36 años)</p> <p>Ambos grupos <50% al menos una comorbilidad</p> <p>DBT la única asociada a H1N1 con mayor fuerza</p> <p>Sin diferencias en general en cuanto a síntomas, factores de riesgo y proporción de internados ni duración de internación.</p> <p>Después de ajustar por edad: H1N1 mayor tasa de internación y mayor número de comorbilidades asociadas.</p> <p>Dos murieron: ambos H1N1</p>	<p>Incidencia de ETI e infección respiratoria aguda NO superior a la de 6 años anteriores en 19 de 28 países.</p> <p>Mayor tasa de consultas ambulatorias en pacientes <14 años</p>	<p>H1N1 (+) : Más jóvenes (47 ± 20 vs 70 ± 19 años)</p> <p>Menor número de comorbilidades</p> <p>Mayor internación en UTI</p> <p>Mayor mortalidad (cuando no se administró tratamiento antiviral)</p>

p: pacientes

ETI: Enfermedad tipo influenza

Referencias

1. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*. 2010 May 6;362(18):1708-19.
2. Jain S, et al. 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med*. 2009 Nov 12;361(20):1935-44.
3. Skarbinski J, et al. Hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in the United States--September-October 2009. *Clin Infect Dis*. 2011 Jan 1;52 Suppl 1:S50-9.
4. Poepl W, et al. Clinical aspects of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in Austria. *Infection*. 2011 Aug;39(4):341-52.
5. Perez-Padilla R, et al. INER Working Group on Influenza. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med*. 2009 Aug 13;361(7):680-9.
6. Zhou BT, et al. Clinical features of initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Macau, China. *Chin Med J (Engl)*. 2010 Oct;123(19):2651-4.
7. Stolkartz GB, et al. EPIDEMIA DE INFLUENZA A (H1N1) EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL DEL CONURBANO. Exposición (póster) en el Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) 2010.
8. Rodríguez-Rieiro C, et al. Pandemic influenza hospitalization in Spain (2009): Incidence, in-hospital mortality, comorbidities and costs. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Apr 1;8(4).
9. Agha A, et al. Characteristics of Patients Hospitalized with 2009 H1N1 Influenza in a Tertiary Care Hospital in Southern Saudi Arabia. *J Hematol Infect Dis*. 2012;4(1):e2012002.
10. Sociedad Argentina de Infectología (SADI); Sociedad Argentina de Pediatría (SAP); Comité Nacional de Infectología. DOCUMENTO SOBRE INFECCIÓN POR VIRUS DE INFLUENZA A (H1N1). Junio 2009.
11. Gilca R, De Serres G, Boulianne N, et al. Risk factors for hospitalization and severe outcomes of 2009 pandemic H1N1 influenza in Quebec, Canada. *Influenza Other Respi Viruses*. 2011 Jul;5(4):247-55.
12. Carcione D et al. Comparison of pandemic (H1N1) 2009 and seasonal influenza, Western Australia, 2009. *Emerg Infect Dis*. 2010 Sep;16(9):1388-95.
13. Martirosyan L, et al. The community impact of the 2009 influenza pandemic in the WHO European Region: a comparison with historical seasonal data from 28 countries. *BMC Infect Dis*. 2012 Feb 10;12(1):36.
14. Lee N, et al. Complications and outcomes of pandemic 2009 Influenza A (H1N1) virus infection in hospitalized adults: how do they differ from those in seasonal influenza? *J Infect Dis*. 2011 Jun 15;203(12):1739-47.
15. Ministerio de Salud de la Nación de la República Argentina. INFLUENZA PANDEMICA (H1N1) 2009 en ARGENTINA. Sala de situación. Presentación en PPT (Disertante: Dra. Uboldi)

Apéndice 1.

Ficha del paciente.

Casos sospechosos de infección por virus Influenza A (H1N1) internados en hospitales de Rosario

Variables demográficas

- Edad Sexo: M F
- Fecha de internación:.....
- Modalidad de contacto del paciente con el hospital
 - Consulta espontánea
 - Derivado de consultorio externo
 - Derivado de otro centro de salud / hospital /institución

Motivo de ingreso al hospital

Sintomas de gripe

Otro motivo En este caso especificar diagnóstico (presuntivo o confirmado) al ingreso:.....

Condiciones previas

VIH EPOC DBT Insuf. Cardíaca Embarazo Hepatopatía Crónica
IRC Hemodiálisis Tto. crónico con corticosteroides Tto. Inmunosupresor Quimioterapia
Obesidad Otras comorbilidades

Vacunación contra virus Influenza Año de última aplicación.....
Vacunación antineumocócica Año de última aplicación.....

Contacto estrecho

Con caso de gripe probable Con caso de gripe confirmado Sin contacto conocido

Signos y síntomas al ingreso

- FECHA DE COMIENZO DE LOS SINTOMAS
- Fiebre (temp. > 38° C) Odinofagia Cefalea Congestión – coriza nasal
- Tos: Seca Con expectoración mucosa Con expectoración purulenta Disnea Mialgias
- Artralgias Náuseas – Vómitos Diarrea
- Hipotensión arterial (PAS <90 mmHg) Taquipnea (FR>20 ciclos/min)

Laboratorio al ingreso

Hematocrito (%)..... Glóbulos blancos/(mm3)..... Fórmula leucocitaria

Plaquetas (/mm3)..... Natremia (mEq/L)..... Uremia (mg/dL)..... Creatinemia (mg/dL)..... TGO (UI/L)..... TGP (UI/L).....

Albumina (g/dL)..... VES (mm/1era hora)..... % Saturación de O2 de Hb (especificar FIO2) CPK (UI/L) LDH

Rx de tórax al ingreso

- Normal
- Radiopacidades bilaterales
- Radiopacidades unilaterales
- Derrame pleural asociado

RT-PCR del virus	Positiva	Negativa	Fecha de toma de muestra.....	No realizada
Tipo de muestra:	Hisopado nasal	Hisopado nasal y orofaríngeo combinados	Aspirado nasofaríngeo	
Virus obtenido:	H1N1	Otro (detallar):		

▪ Cultivo del virus:	Positivo	Negativo	Fecha de toma de muestra.....	No realizado
Tipo de muestra:	Hisopado nasal	Hisopado nasal y orofaríngeo combinados	Aspirado nasofaríngeo	
Virus obtenido:	H1N1	Otro (detallar):		

▪ Hemocultivos. Fecha:.....	Positivo	Negativo	No realizado
En caso de positividad detallar germen y sensibilidad			

▪ Cultivo de Espudo- Aspirado traqueal (especificar): Fecha.....	Positivo	Negativo	No realizado
En caso de positividad detallar germen y sensibilidad			

▪ Urocultivo. Fecha:	Positivo	Negativo	No realizado
En caso de positividad detallar germen y sensibilidad			
▪ Otros cultivos. Detallar fecha, tipo de muestra, y resultado con germen aislado y sensibilidad			

Evolución

¿Recibió tratamiento antiviral?				
No	Sí	Droga:	Fecha de comienzo:	Duración del tratamiento:

¿Recibió antibióticos?				
No	Sí	Droga:	Fecha de comienzo:	Duración del tratamiento:

¿Requirió asistencia respiratoria mecánica?:				
No	Sí	Fecha de intubación:	Fecha de extubación:	

CAMBIOS EN EL LABORATORIO DURANTE LA EVOLUCIÓN				
Anemia	Leucopenia	Linfopenia	Plaquetopenia	
CPK elevada	LDH elevada	TGO elevada	TGP elevada	
Leucocitosis				

Escribir el valor más significativo detectado durante la evolución. Considerar los parámetros normales según el laboratorio correspondiente.

CAMBIOS EN LA RX DE TÓRAX DURANTE LA EVOLUCIÓN	Detallar:
---	-----------------

Breve resumen de la evolución del paciente (desaparición de la fiebre y otros síntomas de gripe, infecciones intrahospitalarias, cambios en esquema terapéutico, etc.). **Importante:** incluir solamente aquellos datos que no hayan sido contemplados en los apartados previos.

.....

.....

.....

.....

Alta hospitalaria	Fecha:	Causa de muerte:.....
Óbito	Fecha:	
Derivación	Fecha:	

Fecha:
 Responsable de la planilla:
 (firma, aclaración y número de documento)

Apéndice 2.

Instrucciones para el llenado de la ficha del paciente.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes sospechosos de infección por el virus Influenza A H1N1 2009 (10)
 - **Definición de caso sospechoso de gripe:** Toda persona que presente enfermedad respiratoria aguda febril ($>38^{\circ}$ C) en un espectro que va de enfermedad tipo influenza a neumonía (esta fue la condición elegida por el Ministerio de Salud de la Nación para definir qué pacientes debían recibir tratamiento antiviral durante la pandemia)
 - **Definición de caso confirmado:** identificación del virus Influenza A H1N1 2009 por métodos validados: PCR y/o cultivo del virus.
 - **Contacto estrecho:** se define como aquella persona que haya cuidado a y/o convivido con un caso confirmado o sospechoso de virus de influenza A (H1N1), o haya estado en un lugar donde existió una alta probabilidad de contacto con secreciones respiratorias de una persona infectada. Los ejemplos de contacto estrecho incluyen besos, abrazos, compartir elementos de cocina, exámenes médicos o cualquier contacto entre personas que hayan estado expuesta a secreciones respiratorias de los casos. No se incluyen actividades como caminar, sentarse enfrente o permanecer en una sala de espera con una persona infectada².
- Pacientes internados en hospitales públicos de la ciudad de Rosario, que sean sedes de la Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica.

Consideraciones generales para el llenado de la ficha:

IMPORTANTE

- El trabajo es **observacional**, por lo tanto no conlleva la realización de ninguna modificación diagnóstica ni terapéutica en el cuidado habitual de los pacientes.

No puede registrarse ningún dato hasta que no se encuentre finalizado el **consentimiento informado**.

En la ficha no deberá figurar ningún dato identificador personal del paciente (nombre, apellido, número de documento, número de teléfono, etc.), de modo de mantener la confidencialidad al remitirlas; para la individualización de las fichas se asignará un código, y el Coordinador de cada Centro completará una **planilla de registro** de los pacientes incluidos con los códigos y los respectivos datos personales de los pacientes.

Comorbilidades

- **HIV:** infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, detectada por métodos confirmatorios.
- **EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica):** a) diagnóstico previo por un médico previo a esta internación. b) Síntomas crónicos de tos, expectoración, disnea y/o historia de exposición a factores de riesgo (tabaquismo). c) Espirometrías con los siguientes resultados Volumen Espiratorio Forzado en el Primer Segundo (VEF1) menor al 80% del valor teórico normal y una relación VEF1 / Capacidad Vital Forzada (CVF) menor al 0,7 sin respuesta o parcialmente a medicación broncodilatadora.
- **DBT (diabetes mellitus):** a) Diagnóstico de DBT establecido por un médico previo a esta internación. b) Glucemia en ayunas (más de 8 horas sin ingesta calórica) igual o mayor a 126 mg/dl. c) Prueba oral de tolerancia a la glucosa (75 g de glucosa anhidra disuelta en agua) mayor a 200 mg/dl a los 120 minutos. d) Síntomas clásicos de diabetes (poliuria, polidipsia, pérdida de peso inexplicada) y una glicemia casual (en cualquier momento) mayor de 200 mg/dl. Cualquiera de los criterios deberán ser confirmados en otro día, al menos que síntomas inequívocos de hiperglicemia estén presentes.
- **IC (insuficiencia cardíaca):** Se consideran aquellos pacientes con clase funcional mayor o igual a 2 (NYHA)*, o con internaciones previas por IC (edema agudo de pulmón cardiogénico), o fracción de eyección menor a 45% constatada por ecocardiograma bidimensional o disfunción diastólica detectada por ecocardiograma modo doppler o síntomas típicos de insuficiencia cardíaca, o en tratamiento para ICC.
- **Hepatopatía crónica:** a) biopsia hepática confirmatoria; ó b) clínica (antecedentes de causas, complicaciones relacionadas y hallazgos del examen físico acordes), laboratorio (descensos en la colinesterasa sérica, albuminemia y tasa de protrombina – ó tiempo de protrombina prolongado) y estudios por imágenes compatibles.
- **IRC (insuficiencia renal crónica):** Creatininemia mayor a 2 mg/dl o Clearance de creatinina menor de 50 ml/minuto en orina de 24 horas detectados hace más de 6 meses; o en caso de no conocerse valores previos a los 6 meses se considera crónica si se detectan los valores de laboratorio mencionados y claros signos ecográficos compatibles con IRC (riñones atróficos, disminución severa de la relación córtico-medular, hidronefrosis severa bilateral, etc.).
- **Hemodiálisis:** tratamiento hemodialítico durante al menos un mes previo al ingreso al estudio.
- **Tratamiento crónico con corticosteroides:** al “día 0” uso de prednisona a dosis de 10 mg/día o mayor, por más de 15 días. En caso de utilización de otro corticoide se considera dosis equivalente.
- **Tratamiento inmunosupresor:** al “día 0” tratamiento por más de 15 días con azatioprina, micofenolato, ciclosporina, u otro inmunosupresor.
- **Quimioterapia:** incluye tratamiento farmacológico de neoplasias distintas a los corticosteroides y a las consideradas en “Tratamiento inmunosupresor”.
- **Obesidad:** Índice de Masa Corporal mayor o igual a 30 Kg/m².

Se consideró evolución desfavorable a los pacientes que requirieron ARM o fallecieron durante la internación

Apéndice 3.

Consentimiento informado. Trabajo descriptivo: “Casos sospechosos de infección por virus Influenza A (H1N1) 2009 internados en hospitales de Rosario”

Yo..... DNI.....he sido invitado/a a colaborar en una actividad con propósitos científicos, denominado “Casos sospechosos de infección por virus Influenza A (H1N1) internados en hospitales de Rosario”, organizado por los hospitales públicos de la ciudad de Rosario sedes de la Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica. La misma requiere que parte o todos los datos de mi historia clínica, incluidos los exámenes complementarios (por ejemplo mis análisis de laboratorio y mis radiografías) sean empleados en este trabajo científico.

Esto significa su utilización con fines científicos ya sea en reuniones y publicaciones médicas, como su difusión en internet.

El doctor responsable de esta actividad me ha explicado todo el proceso en detalle y me ha garantizado que se tomarán todas las medidas para asegurar que sea imposible identificarme ya que mi fotografía, nombre, apellido y/o dirección no aparecerán publicados en ningún lado.

Además por las características del estudio (observacional), se me aseguró que mi aceptación no implica que se modifique en mi atención ninguna pauta habitual de estudio y tratamiento, ya que sólo se requiere de información referida a mi padecimiento, o sea, que voy a recibir la misma atención y tratamiento acepte o no participar de este estudio. Me ha explicado que puedo rehusarme a participar sin que ello me cause ningún inconveniente ya que seré igualmente cuidado/a y atendido/a.

En consecuencia, habiendo sido informado satisfactoriamente estoy dando mi consentimiento con entera libertad.

En este mismo acto, se me entrega copia fiel de este documento firmada y fechada (dos copias una para el paciente y una para el centro)

Lugar:

Fecha y hora:

Firma del paciente

Aclaración

DNI

Firma de Testigo

Aclaración

DNI