

ORIGINAL BREVE

CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS GRAVES HOSPITALIZADOS POR GRIPE PANDEMICA A (H1N1) 2009 EN CATALUÑA

Pere Godoy (1,2), Anna Rodés (1), Josep Àlvarez (1), Neus Camps (1), Irene Barrabeig (1), Maria Rosa Sala (1), Sofia Minguell (1), Sarah Lafuente (3), Tomás Pumarola (4), Angela Domínguez (2,5), Antoni Plasència (1) y Grupo de trabajo de vigilancia y control de la gripe pandémica.

- (1) Departamento de salud, Generalidad de Cataluña
(2) CIBER Epidemiología y salud Pública (CIBERE P)
(3) Agencia de salud Pública de Barcelona
(4) Servicio de Microbiología, Hospital Clínic de Barcelona.
(5) Departament de salut Pública. Universidad de Barcelona

RESUMEN

Fundamentos. Las pandemias de gripe pueden comportar una mayor gravedad. El objetivo fue determinar las características de los casos graves hospitalizados de gripe pandémica en Cataluña y estudiar factores de riesgo de ingreso en CI.

Métodos: se realizó un estudio epidemiológico observacional y prospectivo de los casos nuevos de gripe pandémica hospitalizados por su gravedad en el periodo: junio del 2009 hasta mayo del 2010. Se solicitó a los centros sanitarios la declaración de los casos que cumplieron la definición de caso grave y en los que se confirmó la presencia del virus pandémico. Mediante una encuesta epidemiológica se recogió información sobre variables demográficas, clínica, factores de riesgo, tratamiento y evolución clínica. Las diferencias entre los casos en CI respecto al resto de casos graves se estudiaron con la odds ratio ajustada (ORa) mediante un modelo de regresión logística no condicional.

Resultados: se detectaron 773 casos graves de gripe pandémica; 465 (60,2%) presentaron al menos un factor de riesgo y los más prevalentes fueron: embarazo 19 (13%), asma 87 (12%); enfermedad pulmonar obstructiva crónica 87 (11,4%) y cardiopatías 80 (10,5%). Precizaron ingreso en una unidad de cuidados intensivos 293 pacientes (37,9%). Los factores asociados al ingreso en CI fueron la obesidad $IMC > 40$ (ORa=2,5; IC 95% 1,4-4,5) y la enfermedad hepática crónica (ORa=2,3; IC 95% 1,1-4,8).

Conclusiones: se confirma la alta prevalencia de embarazo, enfermedades respiratorias crónicas, diabetes y obesidad entre los casos graves. La obesidad mórbida se comporta como un factor de riesgo de ingreso en CI y por ello debe ser un indicador de vacunación antigripal.

Palabras clave: Gripe. Vigilancia epidemiológica. Pandemia. Riesgo. Letalidad.

Correspondencia:
Pere Godoy
Departamento de salud, Generalidad de Cataluña
C/ Alcalde Rovira Roure, 2
25006 Lleida
pere.godoy@gencat.cat

ABSTRACT

Characteristics of Cases Hospitalized for Severe Pandemic (H1N1) 2009 in Catalonia

Background. Influenza pandemics may cause more severe cases. The objective was to determine the characteristics of hospitalized severe cases of pandemic influenza in Catalonia and to study risk factors for admission to intensive care unit (ICU).

Methods: A prospective epidemiologic study of new cases of pandemic influenza hospitalized by their severity between June 2009 and May 2010. Hospitals were asked to declare laboratory confirmed pandemic influenza cases that met the case specific case definition for severe case. A standardized epidemiological survey was conducted to collect information on demographics, clinical characteristics, risk factors, treatment and outcome. Differences between the cases in ICU compared to other severe cases were studied with the odds ratio (OR), which were adjusted using a logistic regression model.

Results: we detected total of 773 pandemic influenza (H1N1) 2009 severe cases; 465 (60.2%) of them had at least one risk factor and the most prevalent were: pregnancy 19 (13%), asthma 87 (12%), chronic obstructive pulmonary disease 87 (11.4%) and heart disease 80 (10.5%). Required admission to ICU 293 patients (37.9%). Factors associated with ICU admission were obesity $BMI > 40$ (adjusted OR = 2.5, 95% CI 1.4-4.5) and chronic liver disease (adjusted OR = 2.3, 95% CI 1.1-4.8).

Conclusions: his study confirms the high prevalence of pregnancy, chronic respiratory diseases, diabetes and obesity among pandemic influenza severe cases. Obesity acts as a risk factor for ICU admission and should therefore be considered as an indicator for influenza vaccination.

Keywords: Human influenza. Epidemiological surveillance. Pandemic. Risk Factors. Lethality.

INTRODUCCIÓN

El 11 de junio la Organización Mundial de la Salud declaró la fase 6 de la pandemia después de la detección de los primeros casos de gripe pandémica (H1N1) 2009 en Méjico y California en el mes de abril de 2009^{1,2}. Esta declaración desencadenó la respuesta de vigilancia y salud pública prevista en los planes que se habían elaborado en los diferentes países³.

Los primeros casos de gripe pandémica (H1N1) 2009 en Cataluña se detectaron el fin de semana del 24 de abril, en estudiantes universitarios que habían realizado viajes de fin de estudios a Méjico². La mayoría de ellos, con menos de 50 años, presentó un cuadro leve. Por lo tanto, los casos iniciales en nuestro país indicaban que la gripe pandémica (H1N1) 2009 podía ser leve comparada con la pandemia de 1918, aunque datos procedentes de Méjico sobre la presentación clínica y complicaciones en los grupos de riesgo sugerían que era una infección emergente que podría comportar ciertas complicaciones⁴. Para caracterizar la actividad de la pandemia y su nivel de gravedad se procedió, además de continuar con el registro de la actividad de infecciones respiratorias a través de la red de médicos centinela, a reforzar la vigilancia mediante la detección, confirmación y registro sistemático de los casos graves ingresados en hospitales⁵.

El objetivo del estudio fue determinar las características de los casos graves hospitalizados de gripe pandémica en Cataluña. También se estudiaron factores asociados al riesgo de ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI).

SUJETOS Y MÉTODOS

Se realizó un estudio epidemiológico observacional y prospectivo de los casos nuevos de gripe pandémica (H1N1) 2009 hospitalizados por su gravedad en el período: junio del 2009 hasta mayo del 2010 en

todo el territorio de Cataluña que posee una población de 7,5 millones de habitantes.

Se procedió a realizar una vigilancia reforzada de la gripe mediante la solicitud de la declaración a los servicios de salud pública de todos los casos confirmados de gripe pandémica. Se constituyó un registro poblacional y se solicitó a los médicos y centros sanitarios la declaración de todos los casos de gripe pandémica hasta el 31 de julio de 2009. A partir de esta fecha, y dado el aumento notable de casos, la confirmación y notificación se restringió a los casos que cumplían la definición de caso grave.

Se investigó la presencia del virus pandémico (H1N1) 2009 en todos los pacientes que cumplían una de las siguientes definiciones de caso grave: 1) persona que presentaba un cuadro clínico compatible con gripe y que requirió ingreso hospitalario por la gravedad del cuadro clínico que presentaba (neumonía, fallo multiorgánico o shock séptico), o que desarrolló este cuadro durante su ingreso hospitalario por otro motivo; 2) pacientes con neumonías graves ingresados en UCI en ausencia de una causa conocida; y 3) muertes en personas con antecedente de infección respiratoria aguda en los últimos siete días, cuando la muerte no podía ser atribuida a otra causa.

Para cada uno de los casos se realizó una encuesta epidemiológica para recoger información sobre variables demográficas, fechas de hospitalización y alta, inicio de síntomas, clínica, factores de riesgo, tratamiento y evolución clínica. Sólo se consideró el índice de masa corporal (IMC) mayor de 40 según la historia clínica y se recogió de forma dicotómica: presencia o ausencia. Se consideró ausencia de comorbilidad si no existía una referencia explícita en la historia clínica y el médico asistencial no hacía una respuesta afirmativa a la pregunta de la encuesta epidemiológica. La información se recogió en el formulario estandarizado del Centro de Coordinación de Alertas y Emer-

gencias sanitarias (CCAES) del Ministerio de Sanidad y Política Social y fue completa y validada por los epidemiólogos de las unidades de Vigilancia Epidemiológica.

En todos los casos que cumplían la definición de caso grave se tomaron frotis nasofaríngeo en el centro sanitario respectivo y el diagnóstico se confirmó mediante técnicas de PCR y/o cultivo.

Para el análisis epidemiológico se seleccionaron los pacientes que cumplieron con la definición de caso grave y fueron confirmados por el laboratorio. Se describió y analizó la prevalencia de factores de riesgo. Las variables cualitativas se caracterizaron mediante el cálculo del porcentaje de cada categoría con su intervalo de confianza (IC) del 95% y las cuantitativas con la media y la desviación estándar (DE). A partir de la fecha de ingreso hospitalario se construyó la curva epidémica. La existencia de diferencias entre los casos en CI respecto al resto de casos graves para las variables edad, sexo y factores de riesgo se estudiaron con la odds ratio (OR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%. Las OR estimadas se ajustaron (ORA) por la edad, el sexo y aquellas otras variables asociadas en el modelo final mediante un modelo de regresión logística no condicional, construido mediante el sistema hacia atrás (backward).

RESULTADOS

Se detectaron 773 casos graves de gripe pandémica (H1N1) 2009, 434 en hombres (56,1%), 165 en menores de 15 años (32,3%), 530 entre 15 y 64 años (68,5%) y 78 en mayores de 64 (10,1%). La media de días de ingreso en el hospital fue de 18,3 (DE=26,7), fue superior en los hombres 19,2 (DE=31,2) y aumentó con la edad (en los mayores de 64 años fue de 21,9; DE=32,5).

Los primeros casos graves se registraron un mes después de la detección de los

primeros casos importados de Méjico, en la semana 23 del 7 de junio del 2009. Desde esta fecha se detectaron casos todas las semanas pero en un número inferior a 10, hasta la semana 42, en la que se detectaron por primera vez 11 casos graves. A partir de entonces el número aumentó de forma muy notable y en la semana 46 del 2009, con 198 casos nuevos, se alcanzó el máximo número de ingresos (la misma semana del pico de síndromes gripales registrados por la red de médicos centinelas). Posteriormente, el número de casos se redujo de forma brusca hasta la semana 51 en la que se volvieron a registrar menos de 10 casos y se dio por concluida la ola (figura 1).

Al tener en cuenta el consumo de tabaco 465 (60,2%) presentó al menos un factor de riesgo. Este porcentaje fue muy superior en los mayores de 65 años 73 (93,6%), respecto al grupo de 15 a 44 años 329 (60,4%) y menores de 15 años 72 (43,6%) ($p < 0,001$). Los factores de riesgo más prevalentes fueron embarazo 19 (13%), asma 87 (12%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica 87 (11,4%), cardiopatías 80 (10,5%), diabetes 67 (8,8%), inmunodeficiencias 66 (8,7%), obesidad (IMC>40) 59 (8,3%), disfunción cognitiva 55 (7,8%), enfermedad hepática crónica 36 (5,0%) e insuficiencia renal 36 (4,5%).

De acuerdo con la definición clínica la mayoría de los enfermos presentaron neumonía (93,9%) y un alto porcentaje también tenían documentada una coinfección bacteriana (30,5%) y el germen que se aisló con mayor frecuencia fue *Streptococcus pneumoniae* (71,9%). La información recogida sobre vacunaciones presentó un bajo nivel de cumplimiento y el porcentaje de pacientes vacunados con la vacuna de la gripe estacional fue del 11,8% y con la pandémica del 8,1%.

Fallecieron 54 pacientes (7%) y 293 (37,9%) precisó ingreso en una unidad de cuidados intensivos (tabla 1). Este porcenta-

Figura 1
Curva epidémica de los casos hospitalizados graves por gripe pandémica (H1N1) 2009 en Cataluña, Junio 2009-Mayo 2010

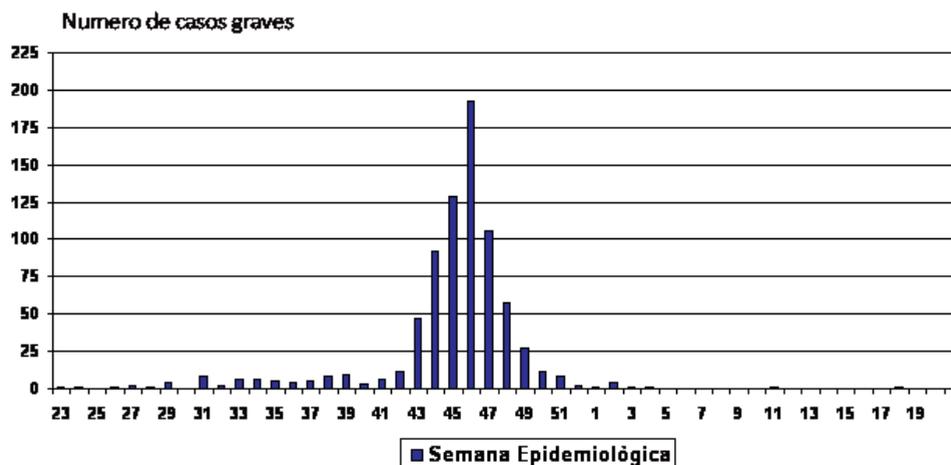


Tabla 1
Factores asociados al ingreso en UCI de los de pacientes hospitalizados graves por gripe pandémica (H1N1) 2009 en Cataluña. Semanas 21 (2009)-20 (2010)

Variable	Ingreso en UCI n/N (%)	OR*	IC* 95%
Sexo			
Hombres	168/434 (38,7)	1,1	0,8-1,4
Mujeres	125/339 (36,9)	Ref.	
Grupo edad (años)			
>64	31/78 (39,7)	2,0	1,1-3,9
45-64	97/229 (42,4)	2,2	1,3-3,9
15-44	118/301 (39,2)	2,0	1,1-3,4
5-14	26/80 (32,5)	1,5	0,7-2,9
0-4	21/85 (24,7)	Ref.	
Factores de riesgo			
Asma	36/87 (41,4)	1,1	0,7-1,7
EPOC	37/87 (42,5)	1,3	0,8-2,0
Otras enfermedades respiratorias	21/53 (39,6)	1,0	0,5-1,7
Obesidad IMC>40	36/59 (61,0)	2,5	1,5-4,4
Diabetes	31/67 (46,3)	1,5	0,9-2,4
Otras enfermedades metabólicas	20/41 (48,8)	1,4	0,8-2,7
Insuficiencia renal	15/31 (48,4)	1,4	0,7-2,9
Infección VIH	29/66 (43,9)	1,3	0,8-2,2
Cáncer	21/58 (36,2)	0,9	0,5-1,6
Cardiopatía	39/80 (48,8)	1,6	1,0-2,6
Enfermedad hepática crónica	21/36 (58,3)	2,2	1,1-4,3
Hemoglobinopatía	11/31 (35,5)	0,8	0,4-1,7
Enfermedad convulsiva	13/30 (43,3)	1,2	0,6-2,5
Disfunción cognitiva	26/55 (47,3)	1,3	0,8-2,3
Asplenia	1/4 (75,0)	4,4	0,5-42,5
Enfermedad neuromuscular	11/27 (40,7)	1,0	0,5-2,2
Embarazo	10/19 (52,6)	1,4	0,5-3,7
Total	293/773 (37,9)		

je fue muy superior en los mayores de 14 años 246 (40,4%) respecto a los menores de esta edad 47 (28,5%) ($p < 0,001$) y también en los pacientes que presentaban al menos un factor de riesgo 211 (45,4%) frente a los que no presentaban ninguno 82 (26%) ($p < 0,001$). En el análisis de regresión logística no condicional los factores independientemente asociados al riesgo de ingreso en CI fueron la obesidad $IMC > 40$ ($OR_a = 2,5$; IC 95% 1,4-4,5) y la enfermedad hepática crónica ($OR_a = 2,3$; IC 95% 1,1-4,6) (tabla 2).

Tabla 2
Factores asociados al ingreso en UCI de los pacientes hospitalizados graves por gripe pandémica (H1N1) 2009 en Cataluña. Análisis de regresión logística

Variable	OR _a *	IC* 95%
Sexo		
Hombres	1,2	0,9-1,6
Mujeres	Ref.	
Grupo edad (años)		
>64	1,9	0,9-3,8
45-64	2,1	1,1-3,7
15-44	2,0	1,1-3,6
5-14	1,6	0,8-3,4
0-4	Ref.	
Factores de riesgo		
Obesidad $IMC > 40$	2,5	1,4-4,5
Enfermedad hepática crónica	2,3	1,1-4,6

OR_a: odds ratio ajustada por el resto de variables; IC: intervalo de confianza

DISCUSIÓN

La vigilancia ampliada ha permitido determinar el número de casos graves hospitalizados por gripe pandémica en Cataluña, que ha resultado similar al observado en el hemisferio sur^{6,7}. También se ha podido estimar la gravedad de estos pacientes que se considera similar

a la de la gripe estacional, aunque con un mayor número de personas jóvenes afectadas⁷.

Se debe señalar la buena correlación entre la tasa de incidencia de síndromes gripales detectada por los médicos centinelas y el número de casos graves hospitalizados por gripe pandémica. Ello sugiere que si se dispusiera de series de diferentes años esta información también se podría modelizar para determinar dinteles de actividad epidémica.

El porcentaje de pacientes con al menos un factor de riesgo (60,2%) es similar o inferior al observado en otros estudios⁸⁻¹⁰. El tener al menos un factor de riesgo también se relaciona con el mayor número de días de ingreso en el hospital y mayor riesgo de ingreso en CI y muerte. Este porcentaje fue muy superior en mayores de 64 años (93,6%) y como este grupo ha estado menos afectado por la gripe pandémica al disponer de una relativa inmunidad previa, ello ha contribuido a reducir la gravedad de la pandemia⁶.

Como en otros estudios, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la cardiopatía y la diabetes son los factores de riesgo más prevalentes⁸⁻¹⁰. Pero se debe señalar el alto porcentaje de mujeres embarazadas (13%) en el grupo de 15 a 49 años, muy superior al de la población general (1%)¹¹, y también el de obesidad, disfunción cognitiva y enfermedad hepática crónica^{8,11-13}.

Un alto porcentaje de pacientes también presentó una coinfección bacteriana y, como en otros estudios el germen que se aisló con mayor frecuencia fue *Streptococcus pneumoniae*¹⁰, lo cual indica la importancia de seguir promoviendo la vacunación antineumocócica, especialmente en los grupos de riesgo para la gripe.

La información registrada sobre antecedentes de vacunación antigripal presentó un bajo nivel de cumplimiento y se debería

mejorar su recogida en futuros estudios. Cuando se dispuso de la información, el porcentaje de pacientes vacunados con la vacuna de la gripe estacional (11,8%) y también con la pandémica (8,1%) fue muy bajo.

El riesgo de ingreso en CI (37%) es similar o superior a otros estudios⁸⁻¹¹ y señala que la definición de caso grave que se utilizó para seleccionar a estos pacientes fue adecuada. La edad superior a 14 años, la obesidad mórbida y la enfermedad hepática crónica resultaron asociadas a este ingreso en el modelo de regresión logística. En el caso de la edad y la enfermedad hepática son factores que está bien estudiado que comportan un mayor riesgo de complicaciones¹⁴. La obesidad mórbida es un nuevo factor que ha sido documentado recientemente por otros estudios y que su papel es controvertido dado que un porcentaje importante de estos pacientes también tiene otros factores de riesgo para la gripe⁸⁻¹¹. Sin embargo, en nuestro caso se debe señalar su implicación al ser comparados con controles muy exigentes (otros casos graves hospitalizados) y una vez controlado el efecto del resto de factores de riesgo. Por tanto la obesidad es un nuevo factor que se debe incorporar en los grupos prioritarios para la vacunación.

El estudio tiene algunas limitaciones. Los resultados no son representativos del conjunto de pacientes que ingresan por gripe en los hospitales dado que la definición de caso utilizada es muy específica para los casos graves. Los factores de riesgo se han estimado al comparar los casos en CI con otros casos graves hospitalizados confirmados y cabe pensar que el número de factores y su implicación hubiera sido mayor si se hubieran comparado con pacientes menos graves o no ingresados⁶.

El estudio también posee ciertas fortalezas. La curva epidémica de casos graves presenta una forma muy similar a la de los síndromes gripales elaborada a partir de la red de médicos centinelas, la cual ya está perfec-

tamente validada. Todos los casos fueron confirmados por cultivo o PCR y por ello no cabe esperar que existieran falsos positivos para la gripe. Finalmente, el utilizar un grupo de comparación muy exigente (casos graves confirmados) comportaría solidez y fiabilidad a las asociaciones observadas.

El estudio señala factores de riesgo de ingreso en CI (edad y enfermedad hepática) ya observados en otros estudios⁸⁻¹⁰, y además apunta claramente a la obesidad mórbida como un nuevo factor de riesgo. Además, el alto porcentaje de coinfección por *Streptococcus pneumoniae* y la baja prevalencia de vacuna antigripal estacional y pandémica sugiere la importancia de mejorar las coberturas por las vacunas indicadas en los pacientes con factores de riesgo para la gripe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza (H1N1) 2009 infection in two children - Southern California, March-April 2009. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. 2009;58:400-2.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Update: novel influenza (H1N1) 2009 virus infection-Mexico, March-May, 2009. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. 2009;58:585-9.
3. World Health Organization. Pandemic Influenza preparedness and response. A WHO guidance document. Disponible en: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/>
4. Dominguez-Cherit G, Lapinsky E, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. JAMA. 2009;302:1880-7.
5. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. Pla d'actuació a Catalunya enfront d'una infecció pel virus pandèmic (H1N1) 2009. Disponible en: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir3341/gr27042009.pdf>
6. Carcione D, Giele C, Dowse GK, Mak DB, Goggin L, Kwan K et al. Comparison of Pandemic (H1N1) 2009 and Seasonal Influenza, Eastern Australia, 2009. Emerg Infect Dis. 2010;16:1388-1395.

7. Lemaitre M, Carrat F. Comparative age distribution of influenza morbidity and mortality during seasonal influenza epidemics and the 2009 H1N1 pandemic. *BMC Infect Dis.* 2010;10:162. Doi:10.1186/1471-2334-10-162.
8. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Chmitz AM, Benoit R, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med.* 2009;361:1935-44.
9. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavalin S, Schechter R, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA.* 2009;302:1896–902.
10. Lee EH, Wu C, Lee E, Houtte A, Hanson H, Cook HA et al. Fatalities associated with the 2009 H1N1 influenza A virus in New York city. *CID.* 2010;50:1498-1504.
11. Santa-Olalla Peralta P, Cortes-García M, Martínez-Herrero M, Castrillo-Illamandos C, Arias-Bohigas P, Pachon-del Amo I, et al. Risk factors for disease severity among hospitalised patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) 2009 in Spain, April – December 2009. *Euro Surveill.* 2010;15(38):pii=19667. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19667>.
12. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas Barba L, Quiles Izquierdo J, Igoa J, et al. Prevalence of obesity in Spain: results of the EEDO 2000 study. *Med Clin (Barc).* 2003;120(16):608-12.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza (H1N1) 2009 virus infection - United States, April-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(34):941-7.
14. Glezen P, Greenberg B, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA.* 2000;283:499–505.