

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL “PEDRO KOURÍ”

Infeción respiratoria aguda grave en pacientes cubanos durante la ola de influenza pandémica A (H1N1) en Cuba, 2009

Clara Estela Savón Valdés,^I Belsy Acosta Herrera,^{II} Alexander Piñón Ramos,^{III} Odalys Valdés Ramírez,^{IV} Suset Isabel Oropesa Fernández,^V Grehete González Muñoz,^{VI} Amely Arencibia García,^{VII} Elías Quilarte García,^{VIII} Guelsys González Baez,^{IX} Bárbara Hernández Espinosa,^X Ángel Goyenechea Hernández,^{XI} Alina Llop Hernández,^{XII} María Guadalupe Guzmán Tirado^{XIII}

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: en abril de 2009 las autoridades de salud de México reportan a la Organización Panamericana de la Salud un incremento de las hospitalizaciones por neumonía con tasas elevadas de mortalidad. El Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, notó que este incremento se presentaba fundamentalmente en las edades de 20 a 40 años. Se identificó un nuevo virus influenza A de origen porcino subtipo (H1N1) como agente causal de la primera pandemia del siglo XXI. El 26 de abril de 2009 el plan nacional de enfrentamiento a la pandemia por influenza (H1N1) es activado por las autoridades nacionales de salud de la República de Cuba y el 7 de mayo se diagnosticó el caso índice de influenza pandémica (H1N1) en Cuba. Se estableció un sistema de vigilancia integrada con confirmación de laboratorio. **OBJETIVOS:** detectar e identificar el virus de la influenza pandémica durante la ola pandémica. **MÉTODOS:** durante las semanas epidemiológicas de la 37 a la 41 se observó un alza en el número de atenciones médicas. En este período se seleccionaron para este análisis solo las muestras colectadas de pacientes con diagnóstico clínico de infección respiratoria aguda grave divididas en tres grupos fundamentales, 370 niños y adultos graves, 55 gestantes graves y 30 fallecidos. El diagnóstico fue realizado por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para los virus de influenza pandémica y reacción en cadena de la polimerasa convencional para otros virus respiratorios. **RESULTADOS:** el virus de la influenza pandémica se detectó en 65, 20 y 9 casos, respectivamente. El virus de la influenza estacional A (H3N2) en 81 casos de infección respiratoria aguda grave, donde se incluyeron pacientes de todas las edades; 10 gestantes graves y en 5 fallecidos, los cuales fueron detectados por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real. Otros virus respiratorios también fueron monitoreados por reacción en cadena de la polimerasa a punto final. **CONCLUSIONES:** el análisis integral de estos resultados constituye un aporte a la vigilancia nacional y regional de los virus respiratorios para el perfeccionamiento de los programas de prevención y control de las infecciones respiratorias agudas.

Palabras clave: influenza, influenza estacional, influenza pandémica, infección respiratoria aguda grave.

^I Licenciada en Ciencias Biológicas. Doctora en Ciencias Biológicas. Investigadora Titular. Profesora Titular. Departamento de Virología, IPK. La Habana, Cuba.

^{II} Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Microbiología. Investigador Auxiliar. Asistente. La Habana, Cuba.

^{III} Licenciado en Microbiología. Máster en Virología. Investigador Agregado. Instructor. Departamento de Virología, IPK. La Habana, Cuba.

^{IV} Licenciada en Bioquímica. Doctor en Ciencias de la Salud. Investigador Titular. Asistente. Departamento de Virología, IPK. La Habana, Cuba.

^V Doctor en Medicina. Médico Especialista de II Grado en Microbiología. Investigador Auxiliar. Profesor Auxiliar. Departamento de Virología, IPK. La Habana, Cuba.

^{VI} Licenciada en Microbiología. Máster en Virología. Investigadora Auxiliar. Asistente. Departamento de Virología, IPK. La Habana, Cuba.

^{VII} Licenciada en Microbiología. Reserva Científica. Departamento de Virología, IPK. La Habana, Cuba.

^{VIII} Doctor en Medicina. Médico Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Residente de Microbiología, IPK. La Habana, Cuba.

^{IX} Técnico Medio en Química Farmacéutica. Auxiliar Técnico Docente, Departamento de Virología, IPK. La Habana, Cuba.

^X Técnico Medio en Microbiología. Auxiliar Técnico Docente. Departamento de Virología, IPK. La Habana, Cuba.

^{XI} Especialista de II Grado en Microbiología. Investigador Titular. Profesor Titular. Departamento de Virología, IPK. La Habana, Cuba.

^{XII} Doctora en Medicina. Doctora en Ciencias Médicas. Investigadora Titular. Profesora Titular. Subdirección de Microbiología, IPK. La Habana, Cuba.

^{XIII} Doctora en Medicina. Doctora en Ciencias Médicas. Doctora en Ciencias. Investigadora Titular. Profesora Titular. Departamento de Virología, IPK. La Habana, Cuba.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 2005 orientó la creación, por países, de los Planes Nacionales de Preparación Antipandémica. Estos planes tienen entre sus objetivos fundamentales, monitorear la aparición de nuevos virus pandémicos y mitigar sus efectos en la población; el plan se encontraba en fase 3 en todos los países siguiendo las indicaciones del organismo internacional de salud. En abril de 2009 las autoridades de salud de México reportan a la Organización Panamericana de la Salud un incremento de las hospitalizaciones por neumonía con tasas elevadas de mortalidad. El Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de ese país, notó que este incremento se presentaba sobre todo en las edades de 20 a 40 años. Fue identificado por estudios de laboratorio como un nuevo virus influenza A de origen porcino subtipo (H1N1) como agente causal de la primera pandemia del siglo XXI.¹

El 24 de abril de 2009 la OMS notificó a la comunidad internacional la aparición de casos humanos confirmados de infección por un nuevo virus influenza A (H1N1) de origen porcino en México y EE. UU.; anunció la elevación del nivel de fase 3 a fase 4.² Debido a su diseminación rápida, el 29 de abril la OMS decide elevar de fase 4 a fase 5 y más tardíamente en junio se decide dar una alerta internacional y se declara fase 6 o fase pandémica.

En Cuba, desde 2005 se iniciaron las actividades de preparación para el enfrentamiento de una pandemia sobre la base de un Plan Nacional Antipandémico, que propuso entre sus objetivos primordiales: fortalecer el diagnóstico de laboratorio de los virus respiratorios (virus convencionales y pandémicos) intensificando la vigilancia integral (clínica, epidemiológica y virológica) dirigida a la detección, en el menor tiempo posible, de la entrada del virus en el país y su circulación en la población, e implementar acciones de contención para minimizar el impacto en la salud pública cubana.³ Este plan se activó en Cuba el 26 de abril 2009 y el primer caso infectado con el virus causante de la influenza pandémica (influenza pdm) con confirmación del laboratorio se reportó el 7 de mayo de 2009, a partir de la muestra clínica de un estudiante procedente de México.

Está descrito que la infección por los virus de la influenza estacional puede producir complicaciones graves y representan una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo. La influenza y la neumonía ocupan la primera causa de morbilidad y la primera causa de mortalidad, en el contexto de las enfermedades infecciosas en Cuba.

Es conocido que los eventos pandémicos son catástrofes sanitarias con gran impacto social y económico. En la literatura son reportados tres eventos de esta envergadura asociados a los virus de la influenza; el más conocido de ellos, por ser la causa de aproximadamente 80 millones de muertes alrededor del mundo, es la pandemia “española” que ocurrió en el siglo pasado y fue causada por un virus influenza A subtipo (H1N1).⁴

Teniendo en cuenta la emergencia de un nuevo virus de influenza pandémica a inicios de 2009, que puso en tensión a la comunidad científica internacional y a las autoridades de salud de todos los países, en el presente trabajo se estudió la contribución del nuevo virus pandémico y otros virus de influenza en la etiología de las infecciones respiratorias agudas graves (IRAG) y casos fatales de IRAG durante un período de alza epidemiológica de las infecciones respiratorias agudas (IRA) en Cuba.

MÉTODOS

UNIVERSO

El universo estuvo constituido por todas las muestras recibidas en el Laboratorio Nacional de Referencia de Virus Influenza del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK) de La Habana, Cuba en la semanas epidemiológicas de la 37 a la 41 de 2009, donde se recibió un total de 1 063 muestras clínicas de todas las provincias del país, incluido el municipio especial Isla de la Juventud.

CRITERIO DE SELECCIÓN DEL ESTUDIO

Para este estudio se seleccionaron solo los pacientes que contaban con el criterio clínico de IRA grave (IRAG): niños y adultos, gestantes graves, y fallecidos. Bajo este criterio se incluyeron

455 muestras clínicas de pacientes entre las edades desde 11 d de nacidos hasta 92 años de edad, en el período comprendido entre el 20 de septiembre y el 17 de octubre de 2009.

Criterio de selección de IRA grave:

- Neumonía primaria y secundaria.
- Bronconeumonía.
- Bronquiolitis.
- Laringotraqueobronquitis.
- Insuficiencia respiratoria aguda.
- *Distress* respiratorio.
- Estado asmático con signos de infección viral.

Se incluyeron las muestras de los pacientes con complicaciones como miocarditis y síndromes neurológicos, las gestantes con diagnóstico de IRAG y los fallecidos con diagnóstico *premortem* de IRAG. Por lo que se establecen tres grupos fundamentales para este estudio:

Grupo 1. Niños y adultos (se incluyeron pacientes de todas las edades con diagnóstico clínico de IRAG).
 Grupo 2. Gestantes con diagnóstico clínico de IRAG.
 Grupo 3. Fallecidos por IRAG.

CRITERIO DE EXCLUSIÓN DEL ESTUDIO

Muestras clínicas:

Procedentes de casos de brotes de IRA.

Procedentes de casos esporádicos con enfermedad tipo influenza (ETI).

MUESTRAS CLÍNICAS

Las muestras clínicas obtenidas fueron exudados nasofaríngeos y necropsia de pulmón, recolectadas en medio de transporte comercial (UTM, *Copan Innovation*) y conservadas a 4 °C hasta su traslado al laboratorio, donde se dividieron en 2 alícuotas, una de ellas para realizar el estudio virológico del virus pandémico A (H1N1) pdm y virus de la influenza A estacional, mientras que la segunda se almacenó a -70 °C para estudios futuros (estudiar y detectar otros virus respiratorios diferentes a los virus influenza).

EXTRACCIÓN DEL ÁCIDO NUCLEICO

Para la extracción del ácido nucleico se utilizó el estuche comercial QIAMP VIRAL RNA MINI KIT (catálogo 52906, QIAGEN, Alemania). El proceso se realizó de forma automatizada con la utilización del QIAcube (QIAGEN, Alemania), siguiendo las instrucciones del productor.

Ensayo de TR-RCP en tiempo real para la detección del virus de la influenza pdm e influenza A estacional

Se utilizó para la detección de la influenza porcina el protocolo propuesto por el CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) de Atlanta y recomendado por la OMS; este incluye un panel de cebadores y de sondas de hidrólisis con marcación dual (FAM-BHQ1) utilizados para la detección cualitativa *in vitro* del virus de influenza pandémica A H1N1 y virus de la influenza A en muestras respiratorias (*World Health Organization*).⁵ La interpretación de los resultados se realizó según las instrucciones del estuche del CDC de Atlanta.⁵

Ensayo de TR-RCP de subtipado de virus influenza A

La TR-RCP se realizó utilizando el estuche comercial *OneStep RT-PCR* siguiendo las instrucciones del productor (catálogo 210212, QIAGEN, Alemania). Se utilizaron los juegos de cebadores y las condiciones del ensayo descritas antes por *Tenorio* y otros.⁶

Reacción en cadena de la polimerasa anidada (RCP anidada): la RCP anidada se realizó utilizando la enzima *Amplitaq DNA* polimerasa (catálogo F00759, Applied Biosystem, USA). Se utilizaron juegos de cebadores y las condiciones del ensayo descritas antes que permiten la amplificación por separado de un segmento de la hemaglutinina (HA) de los virus A (H1N1) estacional y pandémico y del virus A (H3N2) estacional.

Las longitudes de los segmentos obtenidos de estas reacciones resultaron de 980 pb para el virus influenza A (H1N1) y 1 100 pb para el virus influenza A (H3N2).⁶

Ensayos de TR-RCP para el diagnóstico diferencial de otros virus respiratorios

Para la detección del genoma viral de otros virus respiratorios se aplicaron los protocolos descritos por Coiras y otros, 2003,⁷ 2004,⁸ así como Acosta y otros, 2006.⁹ Estos protocolos en conjunto detectan el genoma viral de 16 virus respiratorios: influenza A, B y C; VSR (virus sincitial respiratorio) A y B; adenovirus; parainfluenzavirus 1, 2, 3, 4; coronavirus 229E y OC43, enterovirus, rinovirus, metapneumovirus humano y bocavirus humano.

Los productos amplificados se detectaron mediante una corrida electroforética (100 V) en *buffer* TBE 1X en gel de agarosa 2 % teñido con bromuro de etidio y se visualizó en un transiluminador de luz ultravioleta (UV). El tamaño de las bandas fue medido utilizando un patrón de peso molecular con las tallas correspondientes según los fragmentos que se amplificaron. (DNA ladder, Promega).

En todos los casos durante la preparación y amplificación se aplicaron las medidas convencionales recomendadas por Kowk y Higushi¹⁰ para prevenir las contaminaciones durante el desarrollo del proceso de RCP.

RESULTADOS

Durante el desarrollo de la influenza pandémica 2009 en Cuba se observó un incremento en el índice de hospitalizaciones por causa de las IRAG a partir de la semana epidemiológica 34. En esta situación se implementaron acciones de vigilancia clínica, epidemiológica y de laboratorio, intensificadas a nivel nacional de 100 % de los casos de IRAG; donde se incluyeron las gestantes y los fallecidos por IRAG.

De un total de 455 muestras clínicas estudiadas de pacientes con IRAG, 213 resultaron positivas a virus influenza y otros virus respiratorios, para 46,5 % de positividad total. En la tabla 1 se muestra la distribución de los diferentes grupos estudiados.

Como se expresa en la tabla 1 los mayores porcentajes de positividad al virus de la influenza pdm se observaron en el grupo de las gestantes con 36,4 %, seguidos por los fallecidos con 30 %. Para la influenza estacional A (H3N2) los mayores porcentajes se obtuvieron en el grupo 1, con 21,8 %; aunque la diferencia con las gestantes y los fallecidos no fueron muy dispares, 18,1 y 16,6 %, respectivamente. En este mismo grupo se

TABLA 1. Distribución de los casos positivos al virus de la influenza pdm, estacional y otros virus respiratorios de pacientes con infecciones respiratorias agudas graves (IRAG) en las semanas epidemiológicas de la 37 a la 41

Clasificación	Positivos a influenza A (H1N1) pdm		Positivos a influenza A (H3N2) estacional		Positivos a otros virus respiratorios*		% total de positividad
		%		%		%	
Grupo 1	65/370	17,5	81/370	21,8	20/370	5,4	44,4
Grupo 2	20/55	36,4	10/55	18,1	1/55	1,8	56,3
Grupo 3	9/30	30	5/30	16,6	0/30	0,0	50,0
Totales	94/455	20,0	97/455	21,3	22/455	4,8	

* Influenza B, virus sincitial respiratorio, virus parainfluenza 1, 2, 3, 4, bocavirus humano, rinovirus.

Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de Virus Influenza, IPK. Centro Nacional de Influenza Cuba.

TABLA 2. Casos de infecciones respiratorias agudas graves (IRAG) de evolución tórpida

Edad	Provincia	Diagnóstico clínico primario	Complicaciones	Resultados
55	Cienfuegos	IRAG	Miocarditis	Influenza A (H1N1) pdm
66	Cienfuegos	IRAG	Encefalitis	Influenza A (H1N1) pdm
10	La Habana	IRAG	Encefalitis	Influenza A (H3N2)

Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de Virus Influenza, IPK. Centro Nacional de Influenza Cuba.

obtuvieron 20 casos positivos a otros virus respiratorios, para 5,4 % de positividad, en el grupo 2 solo se detectó una coinfección de virus parainfluenza 4 con rinovirus y, finalmente, en los fallecidos no se detectó ningún otro virus respiratorio (tabla 1).

En la tabla 2 se presentan los 3 casos sospechosos que tuvieron una evolución tórpida. Como se puede observar, dos de ellos pertenecientes a la provincia de Cienfuegos con confirmación por el laboratorio de positividad al virus pandémico. El caso proveniente de La Habana, que evolucionó a encefalitis, resultó positivo a influenza A (H3N2).

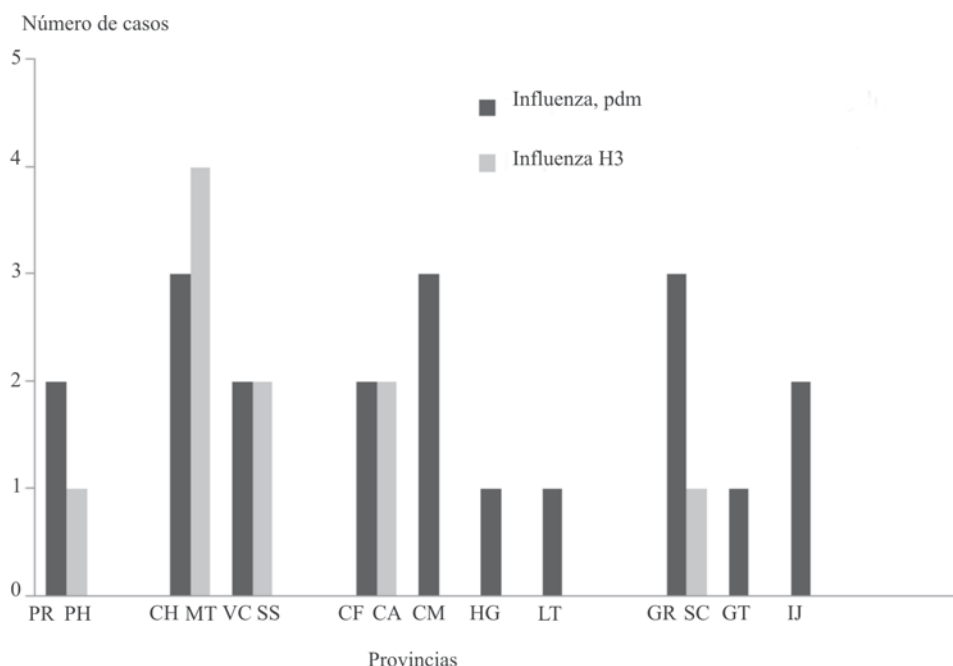
Dentro del grupo 1, 95 % de los casos resultó de neumonías, bronconeumonías y solo 5 % de bronquiolitis, el síndrome coqueluchoide, las laringitis, el *distress* respiratorio y el estado asmático.

En el período estudiado solo 6 provincias tuvieron fallecidos positivos a influenza pdm. El rango de edad fluctuó entre los 19 a 75 años, con un promedio de edad de 38 años; mientras que los fallecidos positivos a la influenza A/H3N2 (5 en total) su promedio de edad estuvo por encima de 58 años (datos no mostrados).

En la figura se observa la frecuencia de detección de los virus de la influenza estacional e influenza pdm en la población de gestantes estudiadas. Las mayores incidencias a la influenza pdm se registraron en las provincias La Habana, Cienfuegos y Las Tunas, seguidas en orden decreciente por Pinar del Río, Matanzas, Sancti Espíritus, Ciego de Ávila y Camagüey. El mayor número de casos diagnosticados a influenza A (H3N2) se encontró en La Habana con 4 casos, Matanzas y Sancti Spíritus con 2 casos cada una, y solo en las provincias de Pinar del Río y Las Tunas se detectó en cada una un caso.

DISCUSIÓN

Desde el primer aislamiento del virus de la influenza porcina por *Smith y Andrews* en 1933, comienzan los trabajos investigativos para determinar la trazabilidad del virus que ocasionó la pandemia española de 1918 y cobró más de 80 millones de muertes. *Shope*, en 1936,¹¹ hace la ob-



PR: Pinar del Río, PH: Provincia Habana, CH: Ciudad de La Habana, MT: Matanzas, VC: Villa Clara, SS: Sancti Spíritus, CF: Cienfuegos, CA: Ciego de Ávila, CA: Camagüey, HG: Holguín, LT: Las Tunas, GR: Granma, SC: Santiago de Cuba, GT: Guantánamo, IJ: Isla de la Juventud.

Fig. Frecuencia de detección de influenza pandémica e influenza estacional H3N2 en gestantes por provincias.

servación de la aparición de una enfermedad en los cerdos con características y severidad similar y enuncia su hipótesis de que el virus pandémico de 1918 pudiera estar antigénicamente relacionado con un virus de origen porcino. Años más tarde esta hipótesis fue comprobada, pero el nuevo virus mostró diferencias antigénicas entre los virus humanos y porcinos. Este continuó circulando como un virus estacional hasta su total desplazamiento por el nuevo virus de la influenza A(H2N2) que originó *la pandemia asiática*. Este nuevo virus resultó de la recombinación de un virus aviar y su predecesor A (H1N1).^{11,12}

Con la aparición de la pandemia de Hong Kong en 1968 y el surgimiento de un nuevo subtipo A (H3N2), continuó el silencio epidemiológico del subtipo A (H1N1) y no es hasta 1976 con el brote de Fort Dix en EE. UU. donde aparece una influenza porcina A (H1N1), que infecta a humanos con un caso fatal. El subtipo A (H1N1) retorna de nuevo a la circulación en 1977 en la antigua URSS y hasta hoy día continuaba circulando de forma estacional con la influenza A (H3N2).¹³

En Cuba la influenza pdm se diagnosticó por primera vez el 7 de mayo de 2009 en un caso importado; no es hasta agosto de ese año que se detecta un incremento en la morbilidad. Así, en la semana 41 la morbilidad alcanzó 225 825 atenciones médicas (datos del departamento de epidemiología, IPK) por IRA y a partir de la semana 34 se observó un aumento del reporte de las IRAG.

Al analizar los resultados de las muestras de los pacientes del grupo 1 en las semanas epidemiológicas de la 37 a la 41, se vio que en este grupo la detección del virus de la influenza A (H3N2) superó a la influenza pandémica; esto es perfectamente lógico si se tiene en cuenta que en este grupo se encuentran incluidos los niños menores de 5 años y mayores de 60 años de edad que constituyen un grupo de riesgo para la influenza estacional. Es conocido que la circulación de otros virus respiratorios también muestran un comportamiento estacional, con marcadas preferencias por esas edades como el virus sincitial respiratorio, el bocavirus humano, los parainfluenzavirus, el metapneumovirus y el rinovirus; además, en los últimos años al rinovirus se le atribuye una participación destacada en las bronquiolitis y neumonías, asociadas a los genotipos A y C.¹⁴

En el grupo 2, constituido por las gestantes con IRAG, el virus influenza pdm superó al doble a la influenza A (H3N2), además se registra un caso positivo con una coinfección, parainfluenza 4 y rinovirus. Se ha descrito que durante el tercer trimestre del embarazo, la infección por los virus influenza constituye un factor de riesgo.¹⁴ Otro factor de riesgo asociado a este grupo fue la edad, porque la edad promedio en las gestantes resultó de 26 años, o sea adultos jóvenes. Se ha reportado que el virus incidió sobre todo en la población de niños pequeños y adultos jóvenes.¹⁵ La población nacida después de 1977 debió tener una reactividad cruzada con el virus de la influenza estacional A (H1N1), sin embargo, estudios publicados recientemente demuestran la no existencia de reactividad cruzada entre este virus y el nuevo virus pandémico; esto lo demuestra porque la enfermedad se comportó de manera que, las gestantes con supuesta inmunidad adquirida a los virus de influenza estacionales circulantes previamente evolucionaron a la forma grave. Entre los factores virales que podrían estar relacionados con la evolución tórpida que tiene la IRA en las gestantes infectadas con el virus A (H1N1) pandémico, pudieran ser que quizá los determinantes antigénicos de esta cepa pandémica, agudizara el estado de tolerancia fisiológica que presentan estas mujeres y produjera una disminución notable en la respuesta Th1, con una respuesta proinflamatoria carente de control, y la consecuente liberación de mediadores inflamatorios tóxicos en el sitio donde está ocurriendo la respuesta inmune. Además, la rapidez con que aparecen las complicaciones pudiera justificar lo antes planteado. En un estudio realizado por *Dubar* y otros¹⁵ durante la pandemia en gestantes francesas, se comprobó que 50 % requirió ventilación mecánica como consecuencia del *distress* respiratorio y resultados similares se obtuvieron en otras latitudes.¹⁶

En el grupo 3 los fallecidos (30 en total) por el virus de la influenza pdm predominaron sobre el virus de la influenza estacional, los reportes internacionales describen que más de 50 % de los fallecidos contaban con antecedentes patológicos personales como obesidad, hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades cardiopulmonares e inmunosupresión.¹⁷ En los 9 casos positivos a influenza pdm, diagnosticados en el período de estudio, 3 de ellos mostraron antecedentes patológicos personales.

Desde el punto de vista clínico, teniendo en consideración la experiencia de los eventos pandémicos anteriores atribuidos a los virus influenza, durante la emergencia del virus pandémico en 2009 se esperaban casos con IRAG y complicaciones sistémicas, entre las que se destacaron: encefalitis, convulsiones febriles, estado epiléptico, pericarditis y miocarditis.¹⁸

En el análisis de los casos de IRAG se encontraron 3 casos con una evolución tórpida; 2 encefalitis y 1 miocarditis. Las complicaciones del sistema nervioso central por la infección de los virus de la influenza se han descrito sobre todo en niños.^{19,20} Un adulto y un niño evolucionaron a encefalitis, pero solo el virus pandémico estuvo presente en el adulto, la encefalitis observada en un niño de 10 años fue producto de una infección por el virus de la influenza A (H3N2). La miocarditis como complicación de una infección por el virus de la influenza es un evento poco frecuente, esta enfermedad es atribuible sobre todo a los coxsackievirus y adenovirus.²¹

Como un rasgo diferente de esta pandemia de (H1N1) a la de 1918 es que ocurrió en la era de los antibióticos y antivirales, como medida para el tratamiento específico y la prevención de la neumonía y sus complicaciones. Además, en ninguno de los países se reportó una segunda ola con más severidad.

Por último, luego de un análisis preliminar de esta alza epidemiológica u ola pandémica en Cuba, se puede afirmar que a pesar de un reporte incrementado de casos con IRAG, muchas de ellas atribuidas al virus influenza pandémico, no se detectó resistencia al antiviral utilizado (oseltamivir) en los casos estudiados, para lo cual el Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba contó y cuenta con la disponibilidad de tratamiento alternativo para este tipo de paciente con el Zanamivir. Por último, los datos de este y estudios posteriores constituyen un aporte al conocimiento del nuevo virus pandémico en Cuba y al mismo tiempo se fortalece el sistema de vigilancia integrada a cada paciente con IRAG con confirmación de laboratorio, y se perfecciona el Sistema de Vigilancia de la IRA en el país.

AGRADECIMIENTOS

Al Ministerio de Salud Pública de Cuba, especialmente al Programa Nacional de Prevención y

Control de las IRA. A los centros provinciales de higiene y epidemiología por su cooperación en realización de este trabajo.

Severe acute respiratory infection in Cuban patients during the influenza A (H1N1) pandemic in Cuba, 2009

ABSTRACT

INTRODUCTION: on April 2009, the Mexican health authorities reported increased hospitalization indexes caused by pneumonia with high mortality rates to the Pan-American Health Organization (PAHO). The National Epidemiological Surveillance System of Mexico noticed that this increase mainly occurred in the 20-40 year old population. A new type of swine influenza A (H1N1) virus was identified by laboratory studies as the etiological agent of the first pandemic of the 21st century. On April 26 2009, the National Anti-pandemic Plan was activated by the Cuban Ministry of Public Health, and on May 7th, the lab-confirmed index case appeared. An integrated surveillance system with laboratory confirmation was set up. **OBJECTIVES:** to detect pandemic influenza virus during the pandemic wave. **METHODS:** the epidemiological weeks 37 to 41 witnessed a rise of the number of sick people seen by the medical services. In this period, the samples taken from patients clinically diagnosed with severe acute respiratory infection were selected for this analysis; they were divided into three groups, that is, 370 children and adults in critical condition, 55 pregnant women in severe condition and 30 fatal cases. The diagnosis of the pandemic virus was performed by Real Time Polymerase Chain Reaction Test (PCR). Other respiratory viruses were tested by conventional PCR. **RESULTS:** the pandemic influenza virus was detected in 65 children and adults, 20 pregnant women and 9 fatal cases. The seasonal influenza A (H3N2) virus was identified in 81 cases of severe acute respiratory infection covering all age groups, 10 pregnant women and 5 deceased on the basis of real time polymerase chain reaction test. Other respiratory viruses were also monitored by the end-point polymerase chain reaction. **CONCLUSIONS:** the comprehensive analysis of these results contributes to the national and regional surveillance of respiratory viruses for the improvement of the prevention and control programs of the acute respiratory infections.

Key words: influenza, seasonal influenza, pandemic influenza, severe acute respiratory infection (SARI).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hampson AW. The novel influenza A(H1N1) enigma itsnit a pandemic how should respond, what should we call it? *Influenza Other Respi Viruses*. 2009;(3):119-20.
2. Statement by WHO Director-General. Dr. Margaret Chan 27 April 2009. Available at: http://www.who.int/mediacentre/news/statement/2009/H1N1_20090427/en/index.html
3. MINSAP. Plan Nacional de Preparación Antipandémico. La Habana: Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba; 2005.
4. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science*. 2009;324(5934):1557-61.
5. CDC protocol of real-time RT-PCR for influenza A (H1N1). 2009 [cited 2009]. Available at: <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/realtimeptcr/en/index.html>

6. Tenorio-Abreu A, Eiros JM, Rodríguez E, Bermejo JF, Domínguez-Gil M, Vega T, et al. Influenza surveillance by molecular methods. *Rev Esp Quimioter*. 2009;22(4):214-20.
7. Coiras MT, Pérez-Breña P, García ML, Casas I. Simultaneous detection of Influenza A, B and C Viruses, Respiratory Syncytial Virus and Adenoviruses in clinical samples by multiplex reverse transcription Nested-PCR assay. *J Med Virol*. 2003;69:32-44.
8. Coiras MT, Aguilar JC, García ML, Casas I, Pérez-Breña P. Simultaneous detection of fourteen respiratory viruses in clinical specimens by two multiplex reverse transcription nested-PCR assays. *J Med Virol*. 2004;72:484-95.
9. Acosta B, Casas I, Pérez-Breña P, Savón C, Goyenechea A, Piñón A, et al. Human metapneumovirus in Cuban children. First report. *J Clin Microbiol Infect*. 2006;12:2214-6.
10. Kowk S, Higushi R. Avoiding false positives with PCR. *Nature*. 1989;339:237-8.
11. Shope RE. The incidence of neutralizing antibodies for swine influenza virus in the sera of human beings of different ages. *J Exp Med*. 1936;63(5):669-84.
12. Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective-emergence of influenza A (H1N1) viruses. *N Engl J Med*. 2009;361(3):279-85.
13. Scholtissek C, von Hoyningen V, Rott R. Genetic relatedness between the new 1977 epidemic strains (H1N1) of influenza and human influenza strains isolated between 1947 and 1957 (H1N1). *Virology*. 1978;89(2):613-7.
14. Katherine E, Arden I, Mackay M. Newly identified human rhinoviruses: molecular methods heat up the cold viruses. *Rev Med Virol*. 2010;20:101-2.
15. Dubar G, Azria E, Tesniere A, Dupont H, Le Ray C, Baugnon T, et al. French Experience of 2009 /H1N1v Influenza in pregnant women. *PLoS ONE*. 2010;5:1311-2. Available in: www.plosone.org
16. Foresti Jiménez M, El Beitune P, Pontremoli Salcedo M, Veleza Von Ameln A, Pinto Mastalir F, Desimon Braun L. Outcomes for pregnant women infected with the influenza A (H1N1) virus during the 2009 pandemic in Porto Alegre, Brazil. *Gynecol Obstet*. 2010;10:1016.
17. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med*. 2008;121:258-64.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance for clinicians on identifying and caring for patients with swine-origin influenza A (H1N1) virus infection [cited Nov 2009]. Available in: www.cdc.gov/h1n1flu/identifyingpatients.htm
19. Piñón A, Acosta B, Valdés O, Savón C, Goyenechea A, Gonzalez G, et al. Influenza RNA viral detection in cerebrospinal fluid by PCR in pediatric patients: first report from Cuba. *International J Infect Dis*. 2010;10:1016.
20. Savon C, Acosta B, Valdés O, Goyenechea A, González G, Piñón A, et al. A myocarditis outbreak with fatal cases associated with adenovirus subgenera C among children from Havana City in 2005. *J Clin Virol*. 2008;43:152-7.
21. Donoso MO, Meyer O, Prosch S, Nitsche A, Leitmeyer K, Kallies R, et al. High prevalence of cardiotropic viruses in myocardial tissue from explanted heart transplant recipients and heart donors: a 3 year retrospective study from a German patients' pool. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1632-8.

Recibido: 20 de octubre de 2010. Aprobado: 18 de noviembre de 2010.

Clara Savón Valdés. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri". Autopista Novia del Mediodía Km 6. Lisa. La Habana, Cuba. Teléf.: 53-7- 2553549 Fax 53-7-204.6051. Correo electrónico: clara@ipk.sld.cu