



Exceso de mortalidad asociada a influenza en Argentina. 1992-2002

M. Susana Imaz, Mirta Eimann, Eleonora Poyard y Vilma Savy

Influenza associated excess mortality in Argentina. 1992-2002

Objective: To describe the effect of influenza on mortality in Argentina, from 1992 to 2002. **Method:** In order to fulfill this objective, influenza associated excess mortality was determined by the application of ARIMA method to mortality data for pneumonia and influenza and for all causes. **Results:** Excess mortality was only detected during subtype A/H3N2 seasons. The model yielded about 31,240 excess mortality for all causes. Pneumonia deaths contributed in about 15%. Approximately 80-95% of pneumonia and influenza excess mortality was restricted to persons > 64 years old. **Conclusions:** These estimations show that the virus circulation has had an important influence on mortality, increasing the number of deaths, especially in elderly population. The aging of the population reinforces the need of preventing strategies, including vaccination programs with high coverage in elderly population.

Key words: Influenza, Mortality, Argentina.

Palabras claves: Influenza, mortalidad, Argentina.

**Instituto Nacional de
Enfermedades Respiratorias
Emilio Coni**

ANLIS Carlos Malbrán, Santa Fe,
Argentina (MSI)

Ministerio de Salud de la Nación

Ciudad de Buenos Aires, Argentina
Dirección de Epidemiología (ME, EP)

**Instituto Nacional de
Enfermedades Infecciosas.**

ANLIS "C Malbrán"
Ciudad de Buenos Aires, Argentina
Servicio de Virus Respiratorios (VS)

Recibido: 30 noviembre 2005

Aceptado: 4 julio 2006

Correspondencia a:

María Susana Imaz
rfernand@fcjs.unl.edu.ar
suimaz@yahoo.com

Introducción

Los virus de la influenza (FLU) son responsables de epidemias que en los países templados ocurren preferentemente durante el invierno y se asocian frecuentemente a un aumento de las tasas de hospitalización y muerte¹⁻³. La mortalidad asociada a FLU puede variar dramáticamente entre las estaciones de distintos años⁴⁻⁶, estando, en años no pandémicos, principalmente restringida a población anciana o con enfermedades crónicas predisponentes⁷.

La medición del efecto de esta enfermedad sobre la mortalidad registrada en las estadísticas vitales es uno de los indicadores que se utilizan para la cuantificación de la gravedad de las epidemias de influenza en las distintas épocas. Ya en 1847, William Farr⁸ evidenció que mediante la comparación de las tasas de mortalidad durante el pico de una epidemia con aquellas esperadas fuera de la estación epidémica, se detectaba un exceso de muertes que podía ser atribuido a FLU. Sin embargo, el número de muertes atribuibles a FLU es difícil de estimar, debido a que las infecciones por este virus generalmente no son confirmadas virológicamente ni especificadas en los diagnósticos de egresos hospitalarios o en los certificados de defunción. Además, muchas muertes asociadas a FLU ocurren debido a complicaciones secundarias cuando los virus de FLU ya no son más detectables^{9,10}. No obs-

tante, se ha demostrado que las muertes por neumonía e influenza están altamente correlacionadas con la circulación del virus, y su magnitud es útil para monitorear la tendencia anual y la variabilidad de severidad de las estaciones de FLU^{4,11}. Sin embargo, la medición de las muertes por neumonía subestima la carga global por FLU debido a que muchas muertes son causadas por otras complicaciones secundarias (fallas cardíacas por ej). Así, tradicionalmente, la carga global de muertes por FLU se ha estimado a través de la medida de la mortalidad por todas las causas; sin embargo, es importante considerar que esta medida puede no resultar exacta ya que puede incluir muertes que no están asociadas a infecciones virales respiratorias.

La exactitud en el cálculo del exceso de mortalidad depende de la estimación del número de muertes que se espera en ausencia de FLU. Así, en distintos países del mundo se han estudiado los datos sobre mortalidad¹²⁻¹⁵ utilizando diferentes técnicas analíticas, con el fin de estimar el número de muertes esperadas en ausencia de una epidemia. Choi y Thacker^{16,17}, en 1981, fueron los primeros en utilizar el método ARIMA (método autorregresivo integrado de promedios móviles) para construir un modelo de la mortalidad por neumonía e influenza. Este modelo, considerado como potencialmente más exacto, estima la mortalidad esperada usando el análisis de la serie de tiempos de datos de mortalidad históricos.



En Argentina, el sistema de vigilancia de FLU está integrado por tres componentes: el tradicional sistema de vigilancia epidemiológica de enfermedades comunicables, la red de unidades centinelas de FLU y la red de laboratorios de virus respiratorios. El primero de los componentes se asienta en la notificación obligatoria semanal de todos los casos de síndrome gripal atendidos en todos los servicios de salud pública del país. Su principal limitación es la demora con que la información llega a las Direcciones de Epidemiología Jurisdiccionales. Las unidades centinelas de FLU, de reciente conformación, reportan el número de visitas semanales de pacientes con *enfermedad tipo influenza* (ETI) y derivan muestras de hisopados nasales para la identificación y aislamiento viral a uno de los laboratorios de la red de virus respiratorios. Para la determinación de la gravedad de la enfermedad, el sistema actual utiliza como indicador el porcentaje de los pacientes que se presentan a la consulta con ETI. Los datos de mortalidad no han sido analizados rutinariamente, en parte porque en Argentina las estadísticas vitales están disponibles al menos con un año de demora.

En este trabajo se describe el efecto de las epidemias de FLU sobre la mortalidad en Argentina, durante el período de 1992-2002. El estudio incluye un análisis del impacto de las epidemias sobre la mortalidad en personas con 65 años de vida y mayores.

Material y Métodos

Diseño del estudio. Se trata de un estudio descriptivo de tipo retrospectivo que aplica el análisis de la serie de tiempos a datos de mortalidad por neumonía e influenza y por todas las causas obtenidos de las estadísticas vitales. El estudio se concentró en 11 estaciones, desde 1992 a 2002.

Notificaciones de síndrome tipo influenza. El sistema obligatorio de notificación de enfermedades es un sistema tradicional para la vigilancia epidemiológica de las enfermedades comunicables, entre las que se encuentra FLU. Este sistema, que incluye los servicios de salud pública del país, reúne la información provenientes de pacientes de todas las edades, tanto sean hospitalizados como ambulatorios consultantes de los servicios de urgencias hospitalarios y centros de atención primaria. Bajo el mismo, se deben comunicar semanalmente el número de casos de síndrome gripal a la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de cada jurisdicción. De acuerdo con las normas del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), es obligatorio notificar los casos de FLU sospechada, de FLU confirmada y de FLU complicada. Debido a la

escasa especificidad clínica de esta enfermedad y la dificultad del diagnóstico de laboratorio, lo que realmente se notifica es el número de casos que presentan síndrome gripal.

Vigilancia de la actividad vírica. Para el período 1992-1996 la información acerca de la cepa de virus influenza predominante en cada una de las estaciones se obtuvo a partir de los datos de vigilancia viral realizada en algunas ciudades de Argentina. A partir de 1997, los datos acerca de la cepa predominante fueron obtenidos a través de la información suministrada por el Grupo Colaborativo de Vigilancia Epidemiológica de Gripe y otras Virosis Respiratorias en Argentina, que reúne información de la vigilancia viral de las distintas regiones del país. En este Grupo, los laboratorios colaboradores de la red realizan el diagnóstico de FLU y otros virus respiratorios por inmunofluorescencia (IF) con anticuerpos monoclonales sobre muestras respiratorias de pacientes. Las muestras positivas para el virus FLU son enviadas a un laboratorio de referencia, en el cual una selección del total de estos virus identificados al comienzo, en el máximo de la actividad FLU y al final de la temporada, son subtipificados y caracterizados antigénicamente, previo aislamiento en cultivos celulares. La subtipificación inicial de las hemaglutininas de influenza A en H1 y H3 se realiza por la técnica de inhibición de la hemaglutinación (IH), con un equipo de reactivos distribuidos por la OMS. El comportamiento antigénico de los aislados en relación con las cepas de referencia se estudia por IH con antiseros producidos en hurones provisto por el Centro Internacional de Referencia para la Vigilancia de Influenza de las Américas ubicado en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta, Georgia, E.U.A. Parte de los resultados son confirmados y completados por el CDC.

Para la definición de tipo/subtipo predominante se utilizó el criterio de Fleming y col^{18,19}, según el cual en cada estación se considera tipo/subtipo predominante de virus a aquel que se identifica en más de 50% del total de los aislados. Cuando un segundo tipo/subtipo se identifica en 25% o más de los aislados de la estación, éste es también considerado predominante aun cuando no alcanza a representar más de 50% de los aislados. Para este cálculo se analizó el total de los virus identificados en cada año, cuando la frecuencia relativa de los tipos/subtipos de virus circulantes se mantenía, tanto en los meses de invierno como en los de primavera. En cambio, cuando esta frecuencia relativa variaba entre ambas estaciones, el cálculo del tipo/subtipo predominante se realizó considerando separadamente los datos de los meses de invierno (junio, julio, agosto) y primavera (septiembre, octubre y noviembre).



Mortalidad. Los datos de la mortalidad registrada desde 1992 a 2002 se obtuvieron de la Dirección Nacional de Estadísticas de Salud. En base a lo establecido por el sistema de registros vitales de Argentina, las muertes fueron categorizadas usando los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), 9^o Revisión (CIE-9)²⁰ desde 1992 a 1996, en tanto que entre 1997 y 2002 se empleó la CIE, 10^o Revisión (CIE-10)²¹. Para la codificación de la causa de muerte se empleó “la causa básica de la muerte”, ya que ésta representa la enfermedad o daño que inicia la cadena de eventos mórbidos que conducen directamente a la muerte.

Una muerte por neumonía y FLU se definió como una muerte en la cual figuraran uno de los siguientes códigos como causa básica de la muerte: códigos 480-487 de CIE-9 y de J10-18 de la CIE-10. Las muertes por todas las causas se definieron como las muertes por cualquier causa.

El modelo. Una de las medidas más comúnmente utilizadas para cuantificar la intensidad de una epidemia de FLU es la diferencia entre el número de muertes observadas y las que esperarían en ausencia de una epidemia de FLU (muertes esperadas). Aunque reconocemos que, en general, el término “epidemia” es reservado para describir a la información pública acerca de la presencia de brotes especialmente graves de alguna enfermedad, este término es también comúnmente utilizado en muchos países del mundo para describir los patrones anuales de circulación de influenza. En el contexto de este trabajo hemos utilizado la palabra “epidemia” sólo con fines pragmáticos, teniendo en cuenta la evidencia de la presencia específica del virus, el período durante el cual el síndrome tipo influenza (STI) se disemina en la comunidad y su relación con la mortalidad atribuible a FLU.

El número de “muertes esperadas” fue calculado usando el análisis de series temporales basado en el modelo ARIMA propuesto por Box-Jenkins^{16,17}. El modelo se desarrolló y aplicó a los datos de mortalidad por neumonía y FLU y por todas las causas. Se utilizó el programa SSS1^{22,23} (*Statistical Software for Public Health Surveillance* 1) creado por el CDC de Atlanta, Georgia, E.U.A. En este modelo el número de “muertes esperadas”, es decir el número de muertes de “base” que se esperarían en ausencia de una epidemia de FLU, se calcula prospectivamente, empleando el número de muertes registradas durante meses anteriores, previo reemplazo de los datos correspondientes a períodos epidémicos, por aquellos calculados por el modelo para los períodos no epidémicos. Así, para los fines de este trabajo, se consideró que existe una “epidemia” de FLU cuando el número de muertes observadas excede el umbral epidémico (definido como el

límite superior del intervalo de confianza del 95% de las muertes esperadas calculadas por el modelo) y esto coincide con un aumento del número de casos de STI notificados y con la constancia mediante pruebas de laboratorio de la circulación del virus de la FLU.

Exceso de muertes. La mortalidad asociada a influenza en cada estación fue estimada como la suma de los valores mensuales de exceso de muertes¹⁶, definido como la diferencia entre “el número de muertes observadas” y “el número de muertes esperadas” durante los meses en que se identificaron epidemias. Los límites superior e inferior del intervalo de confianza⁶ del 95% de las muertes esperadas (obtenidas por medio del modelo) se utilizaron para calcular los límites inferior y superior, respectivamente, del intervalo de confianza del exceso de mortalidad estimado.

Resultados

Exceso de mortalidad por neumonía e influenza

La Figura 1 muestra la representación gráfica del modelo ARIMA aplicado al período 1992-2002. El modelo estima el número de muertes esperadas en ausencia de actividad epidémica de FLU y su intervalo de confianza (95%) superior representa el umbral epidémico. Por definición, cuando el número de muertes observadas excede el umbral epidémico (en coincidencia con el aumento del número de STI y constancia de laboratorio de circulación viral) consideramos que se trata de un período epidémico; durante estos períodos, el exceso de muertes se define como la diferencia entre el número de muertes observadas y el número de muertes esperadas estimadas por el modelo. Así, la gravedad relativa de las epidemias de FLU estimada a partir del exceso de muertes por neumonía y FLU (en presencia del virus circulante) se muestra en la Tabla 1. Durante las 11 estaciones estudiadas, se estimó un promedio de 430 excesos de muertes por neumonía e influenza por estación (rango, 0 a 1.700 muertes). Cinco estaciones (1992, 1994, 1997, 2000 y 2002) no estuvieron asociadas a exceso de mortalidad medible. Todos los años en los cuales se detectó un exceso de mortalidad por neumonía y FLU (1993, 1995, 1996, 1998, 1999 y 2001) se caracterizaron por el predominio de la cepa H3N2 del virus FLU A²⁴⁻²⁶. Este patrón de exceso de muertes es típico de esta cepa vírica.

Durante todo el período del estudio, el exceso de mortalidad nunca se registró antes de junio de cada año, siendo generalmente detectado durante 2 ó 3 meses, terminando en agosto. Además, durante las estaciones en que hubo epidemias de FLU (Tabla 1), la tasa de mortalidad máxima por esta causa se registró



casi cuando se alcanzaron tanto el número máximo de notificaciones de casos de la enfermedad (Figura 2, gráfico inferior) como el pico de ocurrencia de virus FLU identificado por el sistema de vigilancia viral (Figura 2, gráfico inferior e histograma superior).

Exceso de mortalidad en ≥ 65 años

En la Tabla 2 se presenta el impacto relativo de la mortalidad por neumonía y FLU en ≥ 65 años. Cuando se calculó el porcentaje del exceso de muertes por neumonía y FLU que ocurrieron en personas ≥ 65 años en relación al exceso de muertes por neumonía y FLU estimado para todas las edades, se observó que entre 83 y el 97% de los excesos de muertes ocurrieron en personas ≥ 65 años. Durante todo el período de estu-

dio, el máximo de incidencia de excesos de muertes por neumonía y FLU en ≥ 65 años fue en 1999, con una tasa de 46/100000, asociada a la circulación de A/Sydney/05/97 (H3N2). Además, la incidencia de exceso de muertes por neumonía y FLU en ≥ 65 años fue entre 51 y 312 veces superior que en las personas de menos de 65 años. La razón más alta entre ≥ 65 y < 65 años ocurrió durante el período epidémico de A/Panamá/2007/99 (H3N2) en el año 2001.

Exceso de mortalidad por todas las causas

Cuando el modelo se aplicó a todas las causas de muertes en Argentina, se estimó que el exceso era en promedio de 2.800 muertes por estación (rango, 0 a 9.800 muertes) (Tabla 1). Así, la carga total de mortali-

Tabla 1. Estimación del exceso de mortalidad por neumonía e influenza y por todas las causas en Argentina 1992-2002

Año	Virus predominante ^a	Exceso de mortalidad por neumonía e influenza (Intervalo) ^b n	Tasa de exceso de mortalidad por neumonía e influenza (x 100.000)	Exceso de mortalidad por todas las causas (Intervalo) ^b n	Tasa de exceso de mortalidad por todas las causas (x 100.000)	Porcentaje de exceso de muertes por neumonía e influenza ^c
1992	A/Taiwan/1/86 H1N1	0	0	0	0	-
1993	A/Beijing/32/92 H3N2	678 (370 - 933)	2,0	3.180 (1.112 - 5.085)	9,4	21%
1994	A/Guangdong/25/93 H3N2	0	0	0	0	-
1995	A/Johannesburg/33/94 H3N2	1.036 (605 - 1.390)	3,0	6.428 (1.874 - 10.613)	18,5	16%
1996	A/Wuhan/359/95 H3N2	427 (190 - 621)	1,2	2.638 (216 - 4.864)	7,6	16%
1997	B/Beijing/184/93 (d) A/Bayern 07/95 H1N1 (e) (A/Sydney/05/97 H3N2)(e)	0 0	0 0	0 0	0 0	- -
1998	A/Sydney/05/97 H3N2	428 (173 - 636)	1,2	6.280 (1.697 - 10.491)	17,6	7%
1999	A/Sydney/05/97 H3N2(d) A/Bayern 07/95 H1N1(e)	1.693 0 (1.009 - 2.254)	4,6 0	9.787 0 (5.059 - 14.130)	26,80 0	17%
2000	A/New Caledonia/20/99 H1N1	0	0	0	0	-
2001	A/Panamá/2007/99 H3N2	459 (136 - 560)	1,2	2.927 (433 - 4.961)	7,8	16%
2002	B/Hong Kong/330/01 (A/New Caledonia/20/99 H1N1)	0	0	0	0	-

a. Identificado en más del 50% de los aislados. Entre paréntesis se indica un segundo virus cuando aún no siendo mayoritario fue identificado en ≥ 25% de los aislamientos. b. El intervalo de confianza se calculó teniendo en cuenta los límites de confianza superior e inferior del número de muertes esperadas. c. (Exceso de muertes por neumonía e influenza)/(Exceso de muertes por todas las causas) x 100. Basado en los valores medios de exceso de mortalidad. d. Aislada en el período invernal. e. Aislada en el período de primavera

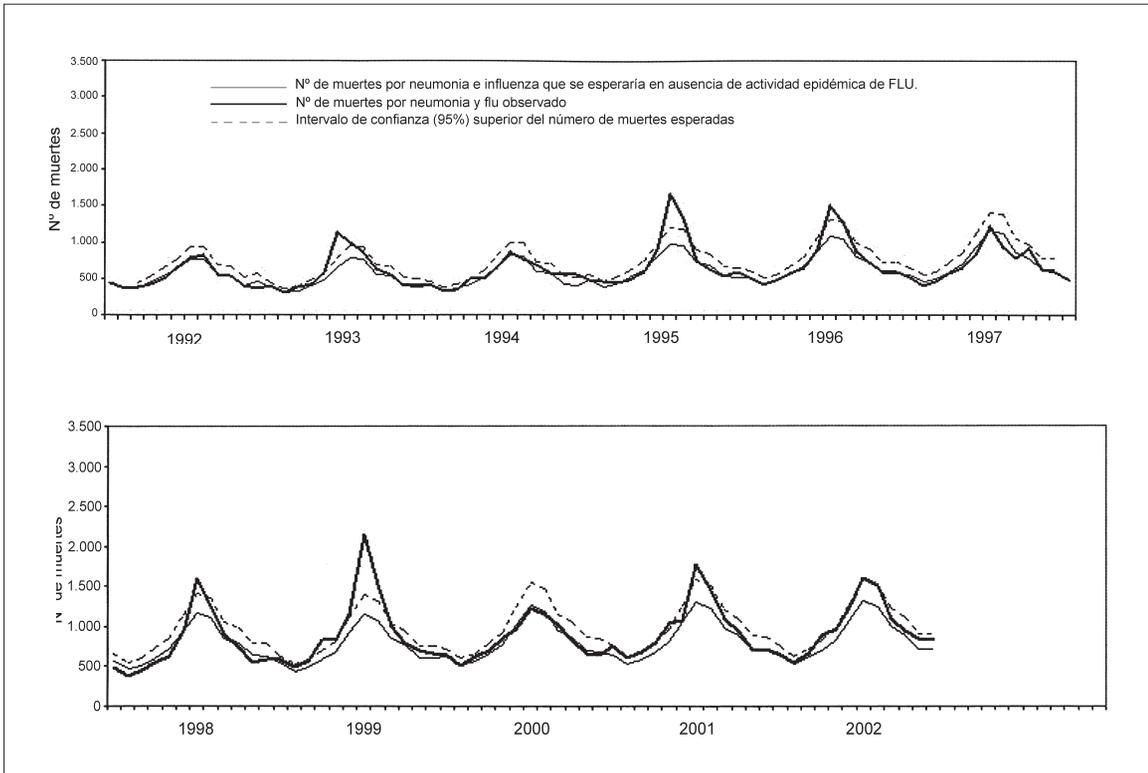


Figura 1. Número de muertes por neumonía y FLU observado (línea gruesa) y número de muertes por neumonía y FLU que se esperaría en ausencia de actividad epidémica de FLU estimado por el modelo ARIMA (línea fina). Se muestra además el intervalo de confianza (95%) superior del número de muertes esperadas, considerado como el umbral epidémico (línea cortada). Argentina, 1992-2002.

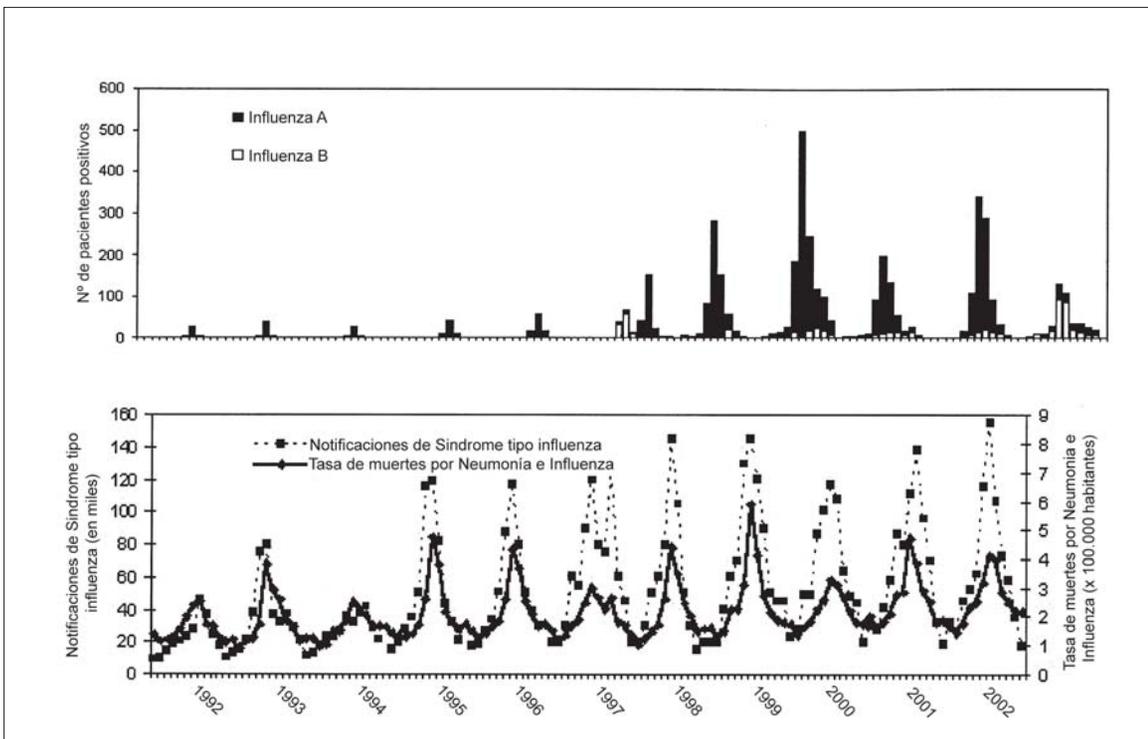


Figura 2. Número de notificaciones por síndrome tipo influenza y tasa de mortalidad por neumonía y FLU (gráfico inferior) y número de pacientes positivos para virus FLU (histograma superior). Argentina 1992-2002. Nótese el bajo número de virus identificados en el período 1992-1996 respecto al período 1997-2002; para el período 1992-1996, la información virológica provino de la vigilancia realizada en algunas ciudades del país, estudiándose un rango de 500 a 1.300 muestras clínicas anuales, mientras que a partir de 1997 la información virológica provino de la vigilancia realizada por el Grupo Colaborativo de Vigilancia Epidemiológica de Influenza y otras Virosis Respiratorias que estudió anualmente entre 7.000 y 22.000 muestras respiratorias.

Tabla 2. Impacto relativo de la mortalidad por neumonía e influenza en ≥ 65 años en Argentina, 1992-2002*

Año	Virus predominante ^b	Exceso de mortalidad por neumonía e influenza ^c	Porcentaje de exceso de muertes en ≥ 65 años ^d	Tasa de exceso de mortalidad en ≥ 65 años ^e	Relación del exceso de muertes en ≥ 65 años/ < 65 años ^f
		n	%	(x 100.000)	
1992	A/Taiwan/1/86 H1N1	0	-	0	-
1993	A/Beijing/32/92 H3N2	564	83	19	51
1994	A/Guangdong/25/93 H3N2	0	-	0	-
1995	A/Johannesburg/33/94 H3N2	920	89	28	78
1996	A/Wuhan/359/95 H3N2	400	94	12	152
1997	B/Beijing/184/93 (g)	0	-	0	-
	A/Bayern 07/95 H1N1 (h)	0	-	0	-
	(A/Sydney/05/97 H3N2) (h)				
1998	A/Sydney/05/97 H3N2	412	96	12	238
1999	A/Sydney/05/97 H3N2 (g)	1610	95	46	182
	A/Bayern 07/95 H1N1(h)	0	-	0	-
2000	A/New Caledonia/20/99 H1N1	0	-	0	-
2001	A/Panamá/2007/99 H3N2	446	97	12	312
2002	B/Hong Kong/330/01	0	-	0	-
	(A/New Caledonia/20/99 H1N1)				

a. Para el desarrollo del modelo de regresión se utilizaron los datos de mortalidad en ≥ 65 años. b. Identificado en más del 50% de los aislados. Entre paréntesis se indica un segundo virus aun cuando no siendo mayoritario fue identificado en $\geq 25\%$ de los aislados. c. Diferencia entre las muertes observadas para ≥ 65 años y la línea de base estimada en los períodos de circulación de influenza. d. (Exceso de muertes en ≥ 65 años)/(Exceso de muertes en todas las edades) x 100. Basada en los valores medios de la tabla 1. e. (Exceso de muertes en ≥ 65 años)/(Población ≥ 65 años) x 100.000. f. (Exceso de muertes en ≥ 65 años)/(Población ≥ 65 años): (Exceso de muertes en < 65 años)/(Población < 65 años). g. Aislada en el período invernal. h: aislada en el período de primavera.

dad durante los 11 años estudiados fue de 31.240 muertes. Al igual que para el análisis de mortalidad por neumonía y FLU, tampoco se detectó exceso de muertes por todas las causas para los años 1992, 1994, 1997, 2000 y 2002. En la mayoría de los años en que se detectaron excesos de muerte, las muertes por neumonía y FLU representaron 15 a 20% de los excesos de muertes totales (Tabla 1).

Discusión

El uso de los datos de mortalidad obtenidos a partir de la información de estadísticas vitales y la aplicación de modelos estadísticos para cuantificar la mortalidad asociada a FLU ha sido una importante herramienta epidemiológica para determinar la gravedad de las epidemias.

En este trabajo hemos aplicado el modelo ARIMA a los datos de mortalidad mensual y determinado el exceso de mortalidad atribuible a FLU durante 11 años consecutivos, desde 1992 a 2002 en Argentina.

La confiabilidad de los datos de mortalidad obtenidos de las estadísticas vitales es de fundamental importancia para su empleo adecuado en la formulación de políticas. En nuestro conocimiento, existen pocos trabajos recientes que determinen globalmente la calidad de los datos de causa de muerte en los distintos países. En particular, Chackiel²⁷, examinó el uso de los datos de las estadísticas vitales en Latinoamérica y mostró que Argentina se encontraba entre los países de la región que disponían de datos confiables.

La determinación de la categoría de muerte más apropiada para caracterizar la carga de FLU sobre la mortalidad es muy dificultosa. Las muertes por neumonía y FLU están muy correlacionadas con la circulación de FLU y han sido ampliamente utilizadas para evaluar la gravedad de las epidemias anuales^{13,16,17}. Sin embargo, el análisis de esta categoría obtenida de las estadísticas vitales presenta ciertos inconvenientes, asociados al hecho de que la FLU habitualmente afecta a personas con otras condiciones crónicas asociadas y no es infrecuente que estas patologías sean indicadas en el certificado de muerte como la causa



básica. Así, Glezen²⁸ notó que por cada muerte por FLU registrada oficialmente como neumonía, existían tres muertes por la misma causa que no fueron registradas como tal. Además, la causa de muerte normalmente no está confirmada mediante pruebas diagnósticas de laboratorio, por lo cual la decisión de clasificar la causa de muerte como neumonía o FLU es subjetiva y puede estar sesgada⁵.

En consistencia con estas observaciones, en nuestro estudio, las estimaciones del exceso de mortalidad por neumonía y FLU comprendieron valores cercanos al 15% de la mortalidad por todas las causas. Así, se ha argumentado que la mortalidad por todas las causas²⁸ podría ser un mejor indicador de la carga total por FLU que la mortalidad por neumonía y FLU. Sin embargo, en coincidencia con otros autores^{5,6,29} hemos encontrado que las estimaciones estacionales de la mortalidad por todas las causas carecen de precisión. Esto podría atribuirse al hecho de que la ocurrencia de muertes asociadas a FLU contribuye en menor proporción al número de muertes mensuales por cualquier causa que al número de muertes mensuales por neumonía y FLU. Así, por ejemplo, en el año 1999, el exceso por todas las causas (9.787 muertes) representó sólo 10,8% del total de muertes por cualquier causa (90.846 muertes) registradas durante los tres meses en que se detectó el exceso de mortalidad, mientras que el exceso de mortalidad por neumonía y FLU (1.693 muertes) representó 35,4% del total de muertes por neumonía y FLU (4.779 muertes) registrados en el mismo período. La escasa precisión en las estimaciones de exceso de mortalidad por todas las causas es evidente en los amplios rangos de los intervalos de confianza encontrados.

Nuestro análisis confirma que en los años recientes (inter-pandémicos) la mayoría de las muertes asociadas a FLU ocurren en personas ≥ 65 años^{5,30}. Es bien conocido que las pandemias mundiales ocurren en asociación con la emergencia impredecible de un nuevo subtipo de virus FLU A para el que no existe inmunidad específica en ningún grupo etáreo de la población. Así, mientras en las principales pandemias del siglo XX, una alta proporción de las muertes asociadas a FLU estuvieron inicialmente relacionadas a personas jóvenes, durante las décadas que siguieron a cada una de estas pandemias (períodos inter-pandémicos) se produjo una rápida disminución del porcentaje de muertes relacionadas a este grupo de edad³⁰. Para explicar este fenómeno se han desarrollado ciertos modelos³⁰ en los que se sugiere que después de sobrevivir a una infección con un nuevo subtipo de FLU A, las personas desarrollarían inmunidad de largo plazo que las protegería contra las formas más graves de la enfermedad, y que dicha inmunidad de

largo plazo sería mejor retenida en los < 65 años que en los ≥ 65 años.

Todas las estaciones en las que se detectó un exceso de muertes (1993, 1995, 1996, 1998, 1999 y 2001) estuvieron asociadas a la presencia de cepas víricas A (H3N2). Sin embargo, durante 1994, que también estuvo asociado predominantemente a la circulación de cepas de FLU A (H3N2), la morbilidad máxima no fue elevada y no se produjo ningún exceso de mortalidad. Por otro lado, la estación de 1999, en la que ocurrió el mayor exceso de mortalidad, estuvo asociada a virus similares a A/Sydney/05/97, que circulaban en el país ya desde 1997³¹. Estos hechos podrían explicarse debido a que la actividad del virus FLU y su efecto sobre la mortalidad no sólo está asociada a la aparición de antígenos nuevos y la existencia de inmunidad en la población, sino también a otros factores no considerados en el presente estudio, como la temperatura, la contaminación ambiental y la humedad relativa^{32,33}. En este sentido, se sabe que en los países de clima templado, la FLU es usualmente una enfermedad de invierno, mientras que en las zonas tropicales la incidencia de FLU está menos focalizada pero se incrementa durante las estaciones lluviosas. Estas observaciones sugieren que uno de los principales determinantes en la generación de una epidemia podría ser el aumento de la transmisión del virus en los hogares, que se desencadena por el hecho de que una importante cantidad de personas se cobijan en sus casas debido a las inclemencias del tiempo (frío en las zonas templadas y lluvias en las tropicales). Además, la característica baja humedad relativa de los meses de invierno en las zonas templadas favorece la supervivencia del virus en aerosoles y facilita su transmisión. La estación invernal también está asociada a una mayor tasa de portación de *Streptococcus pneumoniae* y otros potenciales invasores bacterianos que pueden afectar la incidencia de neumonía bacteriana secundaria a la FLU y por tanto la de mortalidad¹¹. Sin embargo, es importante resaltar que además de la asociación descrita entre las epidemias de FLU y el clima o la contaminación ambiental, no se ha encontrado por el momento una explicación completa de qué determinantes se asocian a la aparición de una epidemia³⁴.

Durante los inviernos de 1992 y 2000 no se produjeron excesos de mortalidad. Durante estos años circularon cepas del subtipo H1N1 del virus de FLU A³⁵. El débil impacto de las cepas A H1N1 evidenciado durante los años recientes por varios autores^{36,37}, podría ser debido a que este subtipo ha circulado continuamente desde 1918, con un intervalo entre 1957 y 1977, y por tanto ha tenido un período de tiempo muy amplio para adaptarse a la población humana y viceversa³⁰.

Durante el invierno y la primavera de 1997 se produ-



ieron infecciones por virus FLU distintos, y aunque en ambas estaciones se registró una muy importante cantidad de notificaciones por STI (Figura 2), no se detectó ningún exceso de mortalidad (Figura 1, Tabla 1). En el invierno, las cepas predominantes fueron del virus FLU tipo B que raramente producen complicaciones en personas de edad avanzada⁵. En la primavera, en cambio, a pesar que se identificó la circulación de cepas de FLU A (H3N2), relacionadas generalmente a epidemias más graves, posiblemente no hubo exceso de muertes, debido a que se evidenció la co-circulación de cepas de FLU A (H1N1), que como ya se describió suelen estar asociadas a una baja mortalidad. De igual manera, en el año 2002, en el que se observó el mayor número de notificaciones por STI, tampoco se identificó exceso de muertes, posiblemente debido a que la actividad estuvo asociada a la circulación conjunta de cepas del virus FLU B y FLU A (H1N1)³⁸.

Aunque, como es obvio, el aumento de la mortalidad siempre debe ser precedido por el incremento de la morbilidad, este fenómeno no ha sido siempre empíricamente evidenciado, sobre todo cuando los datos de mortalidad se analizan mensualmente. Así, en concordancia con otros autores^{15,39} en este trabajo los picos de mortalidad y morbilidad ocurrieron casi simultáneamente (Figura 2).

En nuestro análisis, las tasas de exceso de muertes por todas las causas asociadas a FLU variaron entre 0 y 27 por 100.000 habitantes (Tabla 1). La comparación del impacto de FLU en la mortalidad entre distintos países es dificultosa, no sólo debido a la gran cantidad de factores, que como vimos, afectan la aparición de una epidemia, sino también como consecuencia de la diversidad de métodos estadísticos y diferentes datos de mortalidad empleados entre los distintos autores. Sin embargo, cuando se comparan nuestros datos con los de mortalidad de estudios realizados en otros países de clima templado como E.U.A. y Alemania^{30,36,37}, observamos que las tasas de exceso de muertes se encuentran dentro del mismo rango de valores.

Es probable que nuestro análisis provea estimaciones conservadoras sobre el impacto potencial de las recientes epidemias de FLU; así, cuando dentro de un país el pico de ocurrencia de la actividad de FLU varía en tiempo entre las diferentes regiones del mismo, es improbable que el umbral epidémico sea excedido, por lo que las muertes que ocurran en estas epidemias a nivel regional pueden quedar como parte de la línea de base, lo que conllevaría a una subestimación de la magnitud de las epidemias. En un análisis regional acerca del efecto de las epidemias de FLU sobre la mortalidad en Santa Fe, una de las 24 jurisdicciones de Argentina, se evidenció que la circulación de cepas A/

H3N2 durante la primavera de 1997, estuvo asociada a un exceso de muertes en esta región, exceso que no pudo ser identificado a nivel nacional, probablemente por la citada asincronía regional de la actividad de este virus⁴⁰. Además, el cambio de la CIE-9 a la CIE-10 que ocurrió en Argentina en enero de 1997, puede haber afectado los datos estadísticos de mortalidad por neumonía y FLU. La extensión del efecto de dicho cambio en Argentina no está claro aún, pero análisis recientes muestran que en E.U.A., dicha modificación resultó en 30% de reducción en el número de muertes por neumonía codificada como causa básica⁴¹.

Dado que, como se ha evidenciado, 90% de las muertes atribuibles a FLU ocurren en ≥ 65 años y que según el Censo Nacional de Población 2001 parecería que la población de Argentina continúa envejeciendo, se podría esperar que durante las estaciones de FLU exista un incremento en el número de pacientes con serias infecciones respiratorias, que podrían por tanto colapsar el sistema hospitalario. Por ello, la vacunación en personas mayores debería continuar siendo una estrategia primaria para prevenir las complicaciones y muertes asociadas a FLU, ya que se ha evidenciado que la actual vacuna trivalente inactivada de FLU tiene una eficacia de 68% para prevenir muertes por complicaciones de infecciones de FLU⁴². En este sentido, según estimaciones del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (Dr. Jorge Pompey, comunicación personal) la cobertura de vacunación en Argentina se ha incrementado desde 7 dosis/1.000 habitantes en 1993 hasta 54 dosis/1.000 habitantes en 2002. Aunque estos valores de cobertura resultan bajos aún, es importante considerar que en los años posteriores a este estudio, se estima que la cobertura de vacunación ha continuado en ascenso, particularmente en población de 65 años y más. Sin embargo, es necesario resaltar que a pesar de la citada eficacia de las vacunas de FLU en la reducción de muertes por complicaciones de infecciones de FLU, la prevención de muertes de personas ancianas con condiciones crónicas asociadas, es significativamente menor³⁶, lo que enfatiza la necesidad de contar con vacunas más inmunogénicas en personas mayores. Recientes estudios han planteado también la pregunta acerca de si la vacunación a niños pequeños puede disminuir la tasa de transmisión y por tanto decrecer la morbilidad y mortalidad asociada a FLU en personas mayores, pero la eficacia de esta estrategia es aún incierta.

Para el futuro, sería muy deseable la obtención de información de mortalidad en forma temprana. La vigilancia del número de muertes semanales por todas las causas obtenido directamente a través de las oficinas de los Registros Civiles de cada comunidad podría ser



una estrategia útil para la concreción de este objetivo. Aun cuando, como hemos dicho, la mortalidad por todas las causas, es un estimador menos preciso que la mortalidad por neumonía, este trabajo muestra que existe una buena correlación entre ambos estimadores, por lo que la vigilancia semanal del exceso de muertes por todas las causas podría ser una estrategia simple y práctica, que permitiría la integración de los datos de mortalidad a la vigilancia rutinaria de FLU.

Resumen

Objetivo: Se describe el efecto de las epidemias de influenza sobre la mortalidad en Argentina desde 1992 a 2002. **Metodología:** Se estimaron los excesos de muertes asociados a influenza mediante la aplicación del método ARIMA a los datos de mortalidad por neumonía e influenza y todas las causas. **Resultados.** Sólo se detectaron excesos de muerte durante las estaciones con predominio del subtipo A/H3N2. Se esti-

maron alrededor de 31.240 excesos de muertes por todas las causas. Las muertes por neumonía contribuyeron en alrededor del 15%. Alrededor de 80 a 95% de los excesos de muerte por neumonía e influenza ocurrieron en personas de > 64 años. **Conclusiones:** Estas estimaciones evidencian que la circulación del virus ha ejercido una importante influencia sobre la mortalidad total, incrementando el número de muertes fundamentalmente en personas de edad. El envejecimiento de la población enfatiza la necesidad de medidas de prevención, incluyendo programas de vacunación con alta cobertura en personas de mayor edad.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Departamento de Epidemiología y a la Dirección Nacional de Estadísticas de Salud dependientes del Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación por su colaboración en la obtención de las fuentes de datos empleadas en este trabajo.

Referencias

- Fleming D M. The contribution of influenza to combined acute respiratory infections, hospital admissions, and deaths in winter. *Commun Dis Public Health* 2000; 3: 32-8.
- Brammer T L, Izurieta H S, Fukuda K, Schmeltz L M, Regnery H L, Hall H E, et al. Surveillance for influenza-United States, 1994-95, 1995-96, and 1996-97 seasons. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep CDC Surveill Summ* 2000; 49: 13-28.
- Simonsen L, Fukuda K, Schonberger L B, Cox N J. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis* 2000; 181: 831-7.
- Noble G R. Epidemiological and clinical aspects of influenza. En: Beare AS, ed. *Basic and Applied Influenza Research*. Boca Raton, Fla: CRC Press; 1982. Pp 11-50.
- Lui K J, Kendal A. Impact of influenza epidemics on mortality in the United States from October 1972 to May 1985. *Am J Public Health* 1987; 77: 712-6.
- Simonsen L, Clarke M J, Williamson D, Stroup D F, Arden N H, Schonberger L B. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health* 1997; 87: 1944-50.
- Reichert T A, Simonsen L, Sharma A, Pardo S A, Fedson D S, Miller M A. Influenza and the winter increase in mortality in the United States, 1959-1999. *Am J Epidemiol*. 2004; 160: 492-502.
- Langmuir A D, Farr W. Founder of modern concepts of surveillance. *Int J Epidemiol* 1976; 5: 13-8.
- Bisno A L, Griffin J P, Van Epps K A, Niell H B, Rytel M W. Pneumonia and Hong Kong influenza: a prospective study of the 1968-1969 epidemic. *Am J Med Sci* 1971; 261: 251-63.
- Douglas R G Jr. Influenza: the disease and its complications. *Hosp Pract* 1976; 11: 43-50.
- Kilbourne E D. The epidemiology of influenza. En Kilbourne ED. *Influenza*. New York, NY: Plenum Medical Book Company; 1987. Pp 255-89.
- Clifford R E, Smith J W, Tillett H E, Wherry P J. Excess mortality associated with influenza in England and Wales. *Int J Epidemiol* 1977; 6: 115-28.
- Choi K, Thacker E B. Improved accuracy and specificity of forecasting deaths attributed to pneumonia and influenza. *J Infect Dis* 1981; 144: 606-8.
- Monto A S. Influenza: quantifying morbidity and mortality. *Am J Med* 1987; 82: 20-5.
- Clifford R E, Smith J W, Tillett H E. Excess morbidity and mortality associated with influenza in England and Wales. *Lancet* 1980; 12: 793-5.
- Choi K, Thacker S B. An evaluation of influenza mortality surveillance, 1962-1979. Time series forecasts of expected pneumonia and influenza deaths. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 215-26.
- Choi K, Thacker S B. An evaluation of influenza mortality surveillance, 1962-1979. Percentage of pneumonia and influenza deaths as an indicator of influenza activity. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 227-35.
- Fleming D M, Zambon M, Bartelds A I. Population estimates of persons presenting to general practitioners with influenza-like illness, 1987-96: a study of the demography of influenza-like illness in sentinel practice networks in England and Wales, and in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 2000; 124: 245-53.
- Fleming D M, Zambon M, Bartelds A I, de Jong J C. The duration and magnitude of influenza epidemics: a study of surveillance data from sentinel general practices in England, Wales and the Netherlands. *Eur J Epidemiol* 1999; 15: 467-73
- World Health Organization. *Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries and causes of death, based on recommendations of the Ninth Revision Conference, 1975*. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 1977.
- World Health Organization. *Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries and causes of death, based on recommendations of the Tenth Revision Conference, 1992*. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 1992.
- Allard R. Use of time-series analysis in



- infectious disease surveillance. Bull World Health Org 1998; 76: 327-33.
- 23.- Domínguez A, Muñoz P, Martínez A, Orcau A. Monitoring mortality as an indicator of influenza in Catalonia, Spain. J Epidemiol Community Health 1996; 50: 293-98.
- 24.- Savy V L, Baumeister E, Campos A M. Grupo Colaborativo de Vigilancia Epidemiológica de Gripe en Argentina. Boletín GROG 1998; 2: 27.
- 25.- Savy V L, Baumeister E, Portantiero A, Campos A M. Grupo Colaborativo de Vigilancia Epidemiológica de Gripe en Argentina. Boletín GROG 1999; 3: 7.
- 26.- Savy V L, Baumeister E, Uez O. Grupo Colaborativo de Vigilancia Epidemiológica de Gripe en Argentina. Boletín GROG 2001; 5: 17.
- 27.- Chackiel J. Research on causes of death in Latin America. Notas Poblacion 1987; 15: 9-30.
- 28.- Glezen P W. Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics. Epidemiol Rev 1982; 4: 25-44.
- 29.- Choi K, Thacker S B. Mortality during influenza epidemics in the United States, 1967-1978. Am J Public Health 1982; 72: 1280-3.
- 30.- Simonsen L, Clarke M J, Schonberger L B, Arden N H, Cox N J, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. J Infect Dis 1998; 178: 53-60.
- 31.- Savy V L, Baumeister E, Campos A M. Grupo Colaborativo de Vigilancia Epidemiológica de Gripe en Argentina. Boletín GROG 1997; 1: 17.
- 32.- Kunst A E, Looman C W, Mackenbach J P. Outdoor air temperature and mortality in The Netherlands: a time-series analysis. Am J Epidemiol 1993; 137: 331-41.
- 33.- Romieu I, Lugo M C, Velasco S R, Sánchez S, Meneses F, Hernández M. Air pollution and school absenteeism among children in Mexico City. Am J Epidemiol 1992; 136: 1524-31.
- 34.- Centers for Disease Control and Prevention. Update: influenza activity--United States, 1999-2000 season. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 2000; 49: 173-7.
- 35.- Savy V L, Baumeister E, Uez O. Grupo Colaborativo de Vigilancia Epidemiológica de Gripe en Argentina. Boletín GROG 2000; 4: 17.
- 36.- Thompson W W, Shay D K, Weintraub E, Brammer L, Cox N J, Anderson L J, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. JAMA 2003; 289: 179-85.
- 37.- Zucs P, Buchholz U, Hass W, Uphoff H. Influenza associated excess mortality in Germany, 1985-2001. Emerg Themes Epidemiol 2005; 2: 6.
- 38.- Savy V L, Baumeister E, Uez O. Grupo Colaborativo de Vigilancia Epidemiológica de Gripe en Argentina. Boletín GROG 2002; 6: 24.
- 39.- Sprenger M J W, Mulder P, Beyer W, Masurel N. Influenza: Relation of mortality to morbidity parameters-Netherlands, 1970-1989. Int J Epidemiol 1991; 20: 1118-24.
- 40.- Kuszniierz G F, Imaz M S, Zerbini E V, Savy V, Knez V, Sequeira M D. Efecto de las epidemias de influenza sobre la mortalidad en Santa Fe, Argentina, en 1992-1999. Rev Panam Salud Pública 2002; 12: 26-36.
- 41.- Anderson R N, Minino A M, Hoyert D, Rosemberg H M. Comparability of cause of death between ICD-9 and ICD-10: preliminary estimates. Natl Vital Stat Rep 2001; 49: 1-32.
- 42.- Gross P A, Hermogenes A W, Sacks H S, Lau J, Levandowski R A. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of literature. Ann Intern Med 1995; 123: 518-27.