



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

ESTUDIO CLINICO, ANATOMOPATOLOGICO Y SEROLOGICO DE 15 CASOS
DE AUTOPSIA CON SOSPECHA CLINICA DE INFLUENZA A[H1N1] EN EL
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
ANATOMIA PATOLOGICA

PRESENTA:

DRA. PATRICIA VAZQUEZ HERNANDEZ

TUTOR DE TESIS : DR. JUAN SORIANO ROSAS

ASESOR DE TESIS: DRA. MARIA VIRGILIA SOTO ABRAHAM

MEXICO D.F. 2009

Patricia Alonso y Viveros
JEFA DEL SERVICIO DE ANATOMIA PATOLÓGICA





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

AGRADECIMIENTOS.....	3
I. INTRODUCCION.....	4
II. ANTECEDENTES DE LA INFLUENZA.....	5
2.1 Agente etiológico de la influenza.....	5
2.2 Patogenia	6
2.3 Fisiopatología	6
2.4 Mutaciones antigénicas	7
2.5 Epidemiología.....	7
2.6 La primera pandemia del siglo XXI ((Influenza AH1N1 swine-origin 2009).....	7
2.6.1 El desarrollo de una nueva pandemia.....	7
2.6.2 El nuevo virus	9
III. JUSTIFICACION.....	11
IV OBJETIVO.....	12
V MATERIAL Y METODO	12
VI RESULTADOS	13
VII DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	23
VIII BIBLIOGRAFÍA	24

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Por permitirme llegar a este momento tan importante de mi vida y lograr otra meta más en mi carrera. Por haber puesto en mi vida a las personas correctas en el momento exacto. Por permitirme soñar, trabajar, luchar y volver realidad cada una de las cosas que he anhelado.

Son muchas las personas que debería nombrar en estas líneas, pero me quedaré con las más trascendentales... con aquellas que siempre me han apoyado a lo largo de mi vida, A quienes amo profundamente aunque no se los diga con frecuencia. .

A MI MADRE:

A aquella mujer incansable que desde niña me acompañó en los momentos en que más la he necesitado. Gracias por tu apoyo incondicional y principalmente por tu cariño que no espera nada a cambio, por enseñarme que para lograr todas nuestras metas solo necesitamos voluntad y trabajo duro, por no abandonarme nunca a pesar de mis errores y porque sin ti no hubiera hecho mis sueños realidad. Gracias mama.

A MI HERMANA:

Quizá porque nunca te lo he dicho tengo que escribirte ahora que tu eres mi mayor fuente de inspiración, tu trabajo incansable, tu empeño y hasta cuando te he visto caer y levantarte de la nada, me ha hecho comprender que la vida no es fácil, pero nuestra forma de actuar en ella debe ser simple pues solo hace falta voluntad y muchas ganas de salir adelante. Gracias por tu apoyo incondicional y tu cariño.

A MI SOBRINO

Por ser fuente de alegría y optimismo en mi vida, por tu cariño y porque una sonrisa tuya puede iluminar mi día más nublado. Con la ilusión de que este logro tan importante en mi vida te impulse para iniciar la lucha por conseguir que tus propios sueños se hagan realidad.

A MI PADRE

Nunca te he olvidado, aunque ahora no alcanzo a recordar si alguna vez te dije lo mucho que te quería, tampoco recuerdo si alguna vez te ofendí con mis actos o con mis palabras, pero si lo hice espero me hayas perdonado. Pero lo que si tengo en mi memoria es que siempre has estado en mis pensamientos cuando he tenido logros importantes en mi vida como ahora y una parte de ellos siempre te los dedico con cariño.

A MIS HERMANOS con cariño.

A JUAN MANUEL por su ayuda incondicional a toda mi familia en los tiempos más difíciles. Muchas gracias.

I. INTRODUCCION

La influenza es una enfermedad respiratoria aguda de origen viral altamente contagiosa, y genera brotes, epidemias estacionarias y formas pandémicas.^{1,2,3,4}

Datos históricos de enfermos con síntomas de gripe fueron descritos por hipócrates hace 2400 años aproximadamente. Desde el año 1510 hasta ahora se han registrado unas 31 pandemias. La mas mortífera de todas las pandemias, la primera del siglo XX y conocida de todas fue la “gripe española”, causada por un virus de tipo A, subtipo H1N1, que ocasiono la muerte de entre 40 y 50 millones de personas alrededor del mundo; la gran mortalidad se debió a la capacidad infectante del virus y a la gravedad de los síntomas causados por la producción de citocinas. La mayoría de las muertes ocurrieron por neumonía bacteriana secundaria o bien por hemorragia masiva y edema pulmonar; otra característica de esa pandemia fue que la mortalidad afectó sobre todo a adultos jóvenes. Durante el siglo pasado la humanidad enfrento 3 pandemias mas , en los años 1957,1968 y 1977.^{5,6,7,8,9,10,11,12}

La familia de virus Orthomixoviridae, causante de la influenza, fue descrita por primera vez en cerdos por Richard Schope en 1931; el aislamiento del virus en humanos fue realizado por el grupo de investigación dirigida por Patrick Laidlaw en el Medical Research Council del Reino Unido en 1933.; posteriormente en 1935 Wendell Stanley estableció la naturaleza no celular del virus.¹³

En abril de 2009 apareció en Norteamérica una nueva cepa del virus A H1N1, denominado ahora swine-origin 2009 AH1N1 influenza virus (S-OIV), este virus en pocos meses produjo la muerte de al menos 207 personas en México y a infectado a miles en todo el mundo, provocando la primera pandemia del siglo XXI, ocasionando cuadros clínicos de leves a moderados.¹⁴

En la unidad de patología postmortem del Hospital General de México a partir del 23 de abril del 2009 que se recibió la alerta epidemiológica, se realizaron 15 autopsias de casos con sospecha clínica de influenza. En este trabajo se analizan el cuadro clínico, los aspectos macroscópicos y microscópicos, así como las pruebas serológicas para confirmar. Hasta el momento no tenemos conocimiento de estudios similares en nuestro medio.

II. ANTECEDENTES DE INFLUENZA

2.1 Agente etiológico de la influenza.

El virus de la influenza es RNA de sentido negativo, que pertenece a la familia Orthomyxoviridae, que comprende 5 géneros (tipos) de los cuales, solo tres causan gripe (influenzavirus A, B y C).^{1,2,4,15,16,17, 24}

El tipo A infecta aves y a algunos mamíferos, entre ellos el hombre; son los patógenos más agresivos de los tres géneros que pueden provocar la enfermedad. Estos virus tienen tasas de mutación muy altas y son responsables de la mayor parte de las influencias estacionarias y de todas las pandemias.^{1,2,18,19,20}

El tipo B es casi exclusivo del hombre, la foca es el único animal susceptible de ser infectado por él; este virus tiene una tasa de mutación más baja que el tipo A, por lo que, genéticamente es menos diverso, y solo se conoce un serotipo. La reducida tasa de cambios antigénicos, en combinación con su reducido rango de huéspedes posibles determina la inexistencia de pandemias por virus tipo B.^{1,2,18,19,20, 24}

El tipo C es también casi exclusiva del hombre, aunque puede infectar cerdos de manera infrecuente; es responsable de cuadros apenas banales en niños y no se conocen subtipos virales.^{1,2, 21,22,23,24}

Cada género a su vez implica subtipos se designan con estos criterios:^{2,3,15,16, 17, 24, 25}

- Tipo del virus gripal
- Lugar de origen
- Número de cepa
- Año de aislamiento
- Subtipo según estructura H/N (Por ejemplo: «A/Hong Kong/5/68 (H3N2)»)

Los virus de influenza poseen una estructura muy sencilla y parecida entre ellos. Su genoma contiene ocho fragmentos de ARN inverso; aunque el virus C contiene únicamente siete segmentos, éstos codifican las proteínas: hemaglutininas (HA), neuraminidasa (NA), nucleoproteínas (NP), proteínas de membrana (M1, M2), proteínas con actividad de polimerasas (PA, PB1 y PB2) y las proteínas no estructurales (NS1 y NS2).^{1,2,4,13,15,16}

Las partículas virales tienen un diámetro promedio que varía entre 80 y 120 nanómetros, su forma es más o menos esférica, aunque algunas pueden ser filamentosas, cuentan con una envoltura bilípida derivada de la membrana de la célula huésped, en esta se insertan las dos glicoproteínas ó antígenos principales de superficie externa denominados HA y NA, estas proteínas son las más importantes para la respuesta inmunitaria; hasta hoy se conocen 16 variedades de la proteína HA y nueve de la proteína NA, es por ello que se utilizan para clasificar los virus de la influenza tipo A.^{1,4,13,16,30,31}

2.2 Patogenia

Los virus de la gripe en los mamíferos se fijan mediante las hemaglutininas a los azúcares de ácido salicílico de la membrana celular de las células epiteliales de la mucosa de las fosas nasales, garganta y pulmones (especialmente en las células de la nasofaringe y la tráquea, solo en casos graves la afección es bronquial y alveolar).^{16, 17.}

Una vez que el virus ingresa a la célula huésped mediante endocitosis, el ciclo de replicación viral dura entre 4 y 6 horas. En el endosoma las HA fusionan la cubierta viral con la membrana celular liberando el ARN viral, proteínas accesorias y la ARN polimerasa; todas ellas forman un complejo que es transportado al núcleo de la célula huésped, donde la ARN polimera comienza a transcribir copias complementarias del ARN inverso del virus. El RNA viral recién formado puede ser devuelto al citoplasma o permanecer en el núcleo, mientras tanto las proteínas virales pueden también secretarse mediante el aparato de Golgi hacia la superficie de la célula (es el caso de la HA y NA) o bien son llevadas al núcleo para fijarse al RNA_v, participando así en la formación de nuevas partículas virales. Otras proteínas tienen múltiples acciones en la célula hospedera, incluyendo la propia degradación del ARN huésped con el fin de emplear los nucleótidos que resultan, en la síntesis del RNA_v e inhibiendo la transcripción del RNA_c.^{17,26,27,31}

El RNA inverso da lugar al genoma de futuros virus, ARN polimerasas y otras proteínas virales que se ensamblarán en nuevos viriones con capacidad infectante. Las moléculas de HA y NA se agrupan formando protuberancias en la membrana celular y el ARN_v junto con las proteínas de la nucleocapside saldrán del núcleo de la célula huésped y entrarán en dichas protuberancias que han sido formadas. Los virus maduros se abren al exterior de la célula en una esfera de fosfolípidos de la membrana celular, adquiriendo hemaglutinina y neuroaminidasa, junto con esta cubierta y utilizando las neuroaminidasas rompen los ácidos salicílicos de la célula huésped liberándose. Tras la liberación de la nueva generación de partículas víricas, la célula huésped muere.^{17,26,27,31}

2.3 Fisiopatología

La fisiopatología de la infección es producto de una relación directa con el grado de replicación viral en las células epiteliales, de sus efectos citopáticos directos sobre el epitelio nasal y traqueobronquial, y de la activación de la cascada de citocinas. La cascada produce una respuesta proinflamatoria a nivel local en el fluido nasofaríngeo, traqueobronquial y nivel sistémico, a través del torrente sanguíneo. Esta respuesta, se encuentra caracterizada por el aumento de diversas citocinas como interleucinas 6,8 y 10, el factor de necrosis tumoral alfa, interferon alfa y beta, y las quimiocinas. Los viriones también estimulan a las células mononucleares para producir estas citocinas, mientras que los macrófagos locales también son activados secretando estas mismas sustancias. Otro efecto del virus sobre el huésped es la disfunción fagocitaria temporal que produce sobre los neutrófilos y macrófagos; esta depresión se produce como resultado de la HA de los virus sobre la superficie de los fagocitos, en donde se encuentran receptores que contienen sialoproteínas.^{1, 29,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41}

2.4 Mutaciones antigénicas

Si más de una estirpe viral infecta la misma célula, la separación del genoma en ocho fragmentos diferentes permite recombinar los segmentos de ambos virus; de tal forma que el recambio rápido del material genético produce cambios antigénicos importantes, que en ocasiones permiten al virus infectar nuevas especies y superar rápidamente los mecanismos de defensa inmunitaria de los mismos.^{18,19,28,41,42,43,44}

2.5 Epidemiología

Cada año se enferman de influenza alrededor de 500 millones de personas en todo el mundo, eso corresponde al 10% de la población mundial. Entre 3 y 5 millones de los casos son graves y mueren entre 250 a 500 mil personas anualmente.⁴

La influenza ocurre en forma pandémica e interpandémica. Las formas pandémicas suelen ocurrir a intervalos prolongados por lo que no son eventos frecuentes, mientras que la forma interpandémica se producen todos los años alrededor del mundo comprometiendo sobre todo a las poblaciones en edad pediátrica y geriátrica. La distribución de la infección por edades en una pandemia de influenza se diferencia dramáticamente de la de una temporada interpandémica, ya que la gente joven tiene un riesgo mayor de morbilidad y mortalidad durante las pandemias.^{3,4,14,22,45,46}

En el hemisferio norte se presenta brotes y epidemias de noviembre a marzo, mientras que en el hemisferio sur, la actividad de la influenza ocurre de abril a septiembre, En regiones tropicales, puede ocurrir todo el año, pero en regiones templadas los picos de influenza ocurren durante los meses de invierno.^{14,22,45}

2.6 La primera pandemia del siglo XXI (Influenza AH1N1 swine-origin 2009)

2.6.1 El desarrollo de una nueva pandemia

En marzo y abril de 2009, se presentaron en México reportes inusuales de enfermedad respiratoria aguda. El doce de abril la dirección general de promoción de epidemiología notificó a la OPS un brote de enfermedad pseudogripal en una pequeña comunidad del estado de Veracruz, de conformidad con las regulaciones internacionales de salud. El 17 de abril se reportó un caso de neumonía atípica en el estado de Oaxaca que ocasionó que se implementaran medidas de mayor vigilancia en todo el país. A partir de esa fecha se emitió la alerta epidemiológica nacional a todos los hospitales y unidades de vigilancia de la influenza; además se pidió ayuda a un laboratorio canadiense, líder en la identificación del virus de la influenza para tipificar el virus en una muestra aislada de la paciente oaxaqueña con neumonía atípica. El 21 de abril, el CDC de los estados unidos publicó en el boletín Morbidity and mortality weekly report la existencia de dos casos de neumonía atípica de influenza, provocados por un nuevo virus de influenza porcina H1N1, con potencial pandémico. El día 23 de abril, la agencia de Salud Pública de Canadá confirmó que el responsable de los casos de influenza graves registrados era una nueva cepa del virus de la influenza del subtipo H1N1; en consecuencia se elaboraron las definiciones de casos presuntos, probables y confirmados; y se solicitó información retrospectiva de los casos que correspondieran a estas categorías. El día 25 de abril, la directora de la OMS declaró estos eventos como una emergencia

internacional de salud pública; mientras la presidencia de la República Mexicana emitió un decreto para prevenir, controlar y combatir la influenza, es así que con el afán de cortar las cadenas de contagio, el jefe de gobierno de la ciudad de México suspendió clases por 10 días y tomó otras medidas adicionales, como el cierre temporal de restaurantes, cines, bares, centros nocturnos y otros sitios de reunión social además pidió ayuda al Craig Venter y a su instituto de investigación para caracterizar el genoma del virus. El 26 de abril, el gobierno de nuestro país reportó 18 casos confirmados en laboratorio; en Estados Unidos este mismo día se dio a conocer la existencia de 20 casos identificados de personas infectadas con la variante del virus de influenza, aunque solo uno de ellos requirió hospitalización; ese día se considera el “pico” de la primera oleada de la epidemia en México. El 27 de abril se tenía evidencia de que la epidemia se estaba propagando rápidamente alrededor del planeta; en México se contaban 26 casos nuevos y 7 muertes, mientras que EU tenía 40 casos confirmados, pero sin defunciones. Ese mismo día el CDC depositó en la base de datos, la secuencia del genoma de algunos virus cultivados de pacientes californianos; el análisis de estas muestras permitió determinar que el virus era una mezcla de virus porcino, aviar, con genes de influenza humana y porcina de origen europeo. Los virus cultivados permitieron, en primer lugar confirmar que eran sensibles a los antivirales tamiflu y releza, ambos inhibidores de la neuroaminidasa; y en segundo lugar, hicieron posible diseñar un sistema de diagnóstico y detección muy preciso. El 27 de abril la OMS elevó la alerta de pandemia de nivel 3 a nivel 4 y para entonces se sabía que Canadá, Nueva Zelanda, el Reino Unido, Israel y España ya contaban con personas infectadas, al día siguiente se añadieron a la lista Austria y Alemania. El día 29 de abril la OMS elevó nuevamente la alerta de pandemia de fase 5 a fase 6. Durante el período comprendido el 1 de marzo al 30 de abril se reportaron en México, un total de 1918 presuntos casos, que incluían 286 casos probables y 97 casos confirmados; se reportaron casos probables en los 31 estados de república mexicana, los más afectados fueron el distrito federal con 213 casos, Guanajuato con 141 casos, Aguascalientes con 93 casos y Durango con 77 casos. El 3 de mayo México se tenía 473 casos confirmados y 19 muertes; por su parte EU ya tenía 226 casos, Hong kong, costa rica, Dinamarca, Francia e Irlanda y Corea se unieron a la lista de países afectados. El 5 de mayo cifras de la secretaria de salud indicaron que en el país se habían acumulado hasta ese momento, un total de 866 casos y 26 defunciones. Ese mismo día la OMS comunicó la existencia de 1490 casos acumulados a nivel mundial. El día 11 de junio la organización mundial de salud declaró la fase 6, lo que implicó que una pandemia estaba en curso. Hasta el 30 de agosto, las regiones de la Organización Mundial de la Salud habían reportado 258,340 casos de infección por virus de la influenza 2009 H1N1 confirmados en laboratorio y al menos 2,976 muertes. Los casos confirmados en laboratorio representan una subestimación de los casos totales en el mundo, ya que muchos países solo se están concentrando ahora en la vigilancia epidemiológica y las pruebas de laboratorio en las personas con enfermedad grave.^{47,49}

El virus de la influenza 2009 H1N1 es actualmente el virus de influenza dominante que circulan en el mundo. Sudamérica y partes de Australia continúan notificando una disminución de casos de enfermedad debida al 2009 H1N1. El Reino Unido también está reportando una disminución nacional de casos de enfermedad atribuida al 2009 H1N1. En contraste, los casos de enfermedad asociados a la influenza 2009 H1N1 continúan aumentando en el sur de África y más países africanos han reportado sus primeros casos; mientras que el virus continua circulando en los países tropicales.⁴⁸

En México, hasta el día 30 de agosto la Secretaría de Salud informó que se han confirmado 22 mil 763 casos, de los cuales 207 fallecieron y se prevee un drástico incremento de los casos para el inicio del otoño.⁵¹

En estos momentos la OMS aconseja a los países del hemisferio norte que se preparen para una segunda oleada de propagación de la pandemia. Los países de clima tropical, a los que el virus pandémico llegó más tarde, también necesitan prepararse para atender un número creciente de casos.⁴⁸

La estrecha vigilancia de los virus llevada a cabo por una red de laboratorios de la OMS muestra que en todos los brotes el virus se mantiene prácticamente idéntico. Los estudios realizados no han detectado ningún indicio de que el virus haya mutado y se haya hecho más virulento o letal.⁴⁸

2.6.2 El nuevo virus

El virus de influenza A(H1N1) contiene linaje porcino (norteamericano, asiático y europeo), humano y aviar; denominado swine-origin 2009 A(H1N1).^{47,49, 52,53}

El primer aislamiento de virus swine-origin ocurrió en 1974, lo que confirmó la especulación de que el virus de influenza de origen porcino podía infectar humanos. Hoy se sabe que los cerdos tienen un papel importante en la transmisión interespecie de la enfermedad, ya que tienen receptores para cepas de virus aviar y humanas.^{51, 53}

La evidencia obtenida a partir de lugares afectados por brotes demuestra que el virus pandémico H1N1 se ha arraigado rápidamente y constituye ahora la cepa de virus gripal dominante en la mayor parte del mundo. La pandemia persistirá en los próximos meses, pues el virus sigue propagándose a través de poblaciones vulnerables.⁴⁹

La transmisión puede ser por contacto de las manos con objetos contaminados con secreciones que contengan el virus; sin embargo, la forma más frecuente de transmisión es respiratoria, esta incluye toser, estornudar o por gotas de flu, en esta forma de transmisión la distancia entre la persona contacto y el receptor no debe ser de más de un metro.^{3,4}

Análogamente, las manifestaciones clínicas de la gripe pandémica son muy similares en todos los países, fiebre de más de 39°C, tos, expectoración hialina, ataque al estado general y cefalalgia intensa. La gran mayoría de pacientes siguen presentando un cuadro leve. Aunque el virus puede provocar manifestaciones muy graves e incluso mortales. El tiempo que transcurre entre el inicio de la enfermedad, la curación, mejoría o muerte varía entre 5 y 16 días.⁵⁴

Hasta el momento, con la nueva influenza H1N1, la mayor cantidad de casos probables y confirmados de nueva influenza H1N1 han ocurrido en personas entre los 5 y 24 años de edad. En la actualidad, solo se han presentado unos cuantos casos y ninguna muerte en personas de más de 64 años de edad, lo que es inusual si se compara con la influenza estacional. No obstante, el embarazo y otras afecciones, previamente identificadas, que presentan un alto riesgo de complicaciones con la influenza estacional parecen también estar asociados a un alto riesgo de presentar complicaciones para esta nueva influenza H1N1.^{51,54}

En estos momentos, los CDC consideran que este virus tiene las mismas propiedades de propagación que los virus de la influenza o gripe estacional. En los estudios realizados sobre la influenza o gripe estacional se ha indicado que las personas pueden ser contagiosas desde un día antes de empezar a manifestar los síntomas hasta 7 días después de enfermarse. Los niños, en particular los más pequeños, pueden ser más contagiosos por más tiempo. Los CDC están estudiando el virus y sus características para tratar de entenderlo mejor y proporcionarán más información.^{47, 49}

En México se ha notado en las últimas semanas un incremento de casos nuevos y el gobierno de las distintas entidades federativas, se preparan para enfrentar la enfermedad.

III. JUSTIFICACION

Año tras año, el mundo enfrenta un nuevo virus de la gripe, muchas personas enferman y otras tantas mueren. Al igual que otros virus, el de la gripe cambia constantemente, estas mutaciones o variaciones antigénicas suelen ocasionar cambios menores; sin embargo, según indican registros históricos cada 10 a 40 años el mundo sufre una nueva pandemia, resultado de una mutación mayor, para que esto suceda el virus atraviesa una mutación tan drástica que el cuerpo humano ya no lo reconoce y se torna indefenso, como resultado la pandemia se propaga antes de que los científicos puedan aislar el virus, para luego producir y distribuir la vacuna.

El mundo se enfrenta ahora a una nueva pandemia de influenza, la primera del siglo XXI, producida por un virus de influenza H1N1. Los primeros casos conocidos se presentaron en México, en los estados de Veracruz y Oaxaca.

En el Hospital General de México a partir del 21 de abril de 2009, fecha en la que se recibió la alerta epidemiológica en la unidad de patología postmortem de este hospital, se han realizado 15 autopsias de casos con sospecha clínica de influenza.

Durante el periodo de emergencia médicos y residentes de este servicio se dieron a la tarea de solicitar y realizar el estudio de autopsia de los casos sospechosos, con el fin concluir de manera clara y precisa la naturaleza de la enfermedad a través del estudio macroscópico, microscópico y serológico de los órganos estudiados; para llevar a cabo esta actividad se coordinaron con el servicio de epidemiología del hospital.

Con base en la experiencia de pandemias anteriores, sabemos que los estudios de autopsia son la fuente más importante de información durante los primeros brotes de la enfermedad, ya que no solo nos permite confirmar o descartar el diagnóstico, si no también conocer el comportamiento epidemiológico y los cambios histopatológicos de la enfermedad, así como determinar la cepa viral, al proporcionar tejidos para su identificación mediante las pruebas con transcriptasa reversa de reacción en cadena de polimerasa.

Se realizaron 15 autopsias completas de personas con sospecha clínica de influenza, se analizan las alteraciones morfológicas tanto macro como micro de estos casos, de lo que hay muy pocos informes en forma internacional y prácticamente inexistentes en nuestro país

IV OBJETIVO

Conocer las manifestaciones clínicas, epidemiológicas e histopatológicas de casos de influenza A (H1N1), en autopsias.

Establecer que la mortalidad debida al virus es baja

V MATERIAL Y METODO

Este es un estudio descriptivo, retrospectivo, de casos autopsiados en el Hospital - General de México en el periodo comprendido de abril y mayo de 2009 con diagnóstico clínico de probable influenza A H1N1 swine-origin 2009.

Para realizar este estudio se revisaron los protocolos de autopsia de todos los casos con sospecha clínica de influenza y se obtuvo los siguientes datos: Edad sexo, lugar de residencia, manifestaciones clínicas, tiempo de evolución, estudios de imagen y laboratorio, tratamiento, días de estancia hospitalaria, las características macro y microscópicas de los órganos afectados.

Todas las autopsias se practicaron con las precauciones necesarias para enfermedades infecto-contagiosas. De los casos se obtuvieron pequeños fragmentos de tejido pulmonar, que fueron enviados en medio de transporte viral al Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, ciudad de México (INDRE), en este instituto se confirmaron y subtipificaron los casos positivos de influenza A(H1N1), usando la técnica de PCR en tiempo real (rRT-PCR). Posteriormente se fijaron los tejidos en formaldehído al 10% para ser después incluidos en parafina. De los bloques de parafina se realizaron cortes a 3 micras que fueron teñidos con hematoxilina y eosina, trico tricómico de masson, hematoxilina fosfotungstic, Gram y Grocott de laringe, traquea, bronquios, pulmones (de los 5 lóbulos), ganglios linfáticos, corazón, riñones, hígado, bazo, páncreas, glándulas suprarrenales, tiroides, tubo digestivo, médula ósea y encéfalo. Todos se revisaron por tres patólogos en forma independiente.

Motivo de exclusión fueron todos aquellos casos que no tuvieran sospecha clínica de influenza.

VI RESULTADOS

De los 15 casos de autopsia con diagnóstico clínico de influenza, 7 eran mujeres (7.47%) y 8 eran hombres (8.53%). Grafica 1. Cinco de estos casos (33%) se confirmaron por rRT-PCR como positivos al swine-origin 2009 A(H1N1) influenza virus en tejido pulmonar y uno de estos se confirmó también en exudado faríngeo; diez de los casos (67%) fueron negativos en ambas pruebas. Tabla 2, Grafica 2.

De los casos confirmados (3 mujeres y 2 hombres), la edad mínima de presentación fue de 20 años y la máxima de 83 años; la mayoría se encontraba entre los 20 y los 40 años, el promedio de edad fue de 28.2 años. De los casos con sospecha clínica de influenza pero que fueron negativos serologicamente (7 hombres y 3 mujeres) la edad varió desde los 2 años hasta los 80 años; la mayoría se presentaron entre la cuarta y octava década de la vida, el promedio de edad fue de 52.8 años. Graficas 3 y 4.

La residencia en cuatro casos positivos fue el Distrito Federal y uno en el Estado de México; de los casos negativos tres residían en el Estado de México e igual número en el Distrito Federal, el resto con un caso radicaban en los estados de Guerrero, Puebla, Tlaxcala y del estado de Veracruz. Grafica 5.

En la Gráfica 6 se muestra la actividad laboral de los pacientes que fueron confirmados para AH1N1 entre estos se encontraron 2 amas de casa, 1 estudiante, 1 taxista y un hojalatero.

El tiempo de evolución de la enfermedad varió de 12 horas hasta 14 días, el promedio fue de 7 días; en los casos negativos el rango fue de 1 a 30 días, el promedio fue de 12.5 días. Grafica 7.

La estancia hospitalaria oscilo de menos de 24 horas hasta 4 días en los casos de AH1N1, el promedio fue de 0.8 días; mientras que para los casos negativos a este virus se observaron variaciones desde 1 a 15 días, el promedio fue de 3.9 días. Grafica 8.

Un solo caso de los confirmado recibió y tres casos negativos recibieron tratamiento con antiviral y tres casos negativos, al tratamiento se agregaron antibióticos. Grafica 9.

El cuadro clínico más constante fue: rinorrea hialina, tos inicialmente seca y posteriormente productiva, mialgias, artralgias, fiebre de 39 a 40 °C y disnea; en los estudios radiológicos mostraron lesiones sugerentes de cuadros neumónicos. Los hallazgos se muestran en la Tabla 2.

El estudio macroscópico mostró traqueobronquitis importante con zonas de necrosis y focalmente hemorragia; los pulmones se encontraron aumentados de peso y tamaño, al corte el cambio mas constante fueron lesiones de aspecto hemorrágico con afección de al menos dos lóbulos con predominio de los inferiores. En el estudio microscópico se encontraron traqueolaringobronquitis con necrosis, escaso infiltrado inflamatorio y pequeñas islas de epitelio con signos de regeneracion; en los pulmones se encontraron extensas zonas de hemorragia reciente, otras con macrófagos con hemosiderina en su citoplasma; en algunos sitios formación de bandas eosinófilas adheridas firmemente a las paredes alveolares (formación de membranas hialinas); en otras zonas se observaron zonas de infiltrado inflamatorio intraalveolar en forma

moderada y otras áreas hay formación de (yemas) pequeñas estructuras de aspecto polipoide intraalveolares que corresponden a fibroblastos jóvenes; ocasionalmente en vasos pequeños se encuentra la formación de trombos, el epitelio de algunos bronquiolos muestra necrosis segmentaria o difusa. En algunos vasos sanguíneos se encuentran polimorfonucleares por debajo de epitelio (endotelitis). En algunos casos en otros organos se encontró hemorragia parenquimatosa con irrupción al sistema ventricular, eritrofagocitosis en bazo y médula ósea, necrosis y hemorragia focal de la glándula suprarrenal, carcinoma papilar microscópico de la tiroides, malformaciones arteriovenosas en el hemisferio cerebeloso, bocio coloide, aterosclerosis aórtica y adenoma vellosa de colon. En los casos negativos se encontraron algunos hallazgos histopatológicos similares a los descritos anteriormente; sin embargo en estos predominaba el infiltrado inflamatorio agudo intraalveolar, con menos lesión de las vías aéreas y estos casos estuvieron asociados a enfermedades como: trombosis con infartos abscedados endocarditis infecciosa, carcinoma epidermoide invasor de cervix, cirrosis , carcinoma papilar cromofílico microscópico del riñón, glomeruloesclerosis y arterioesclerosis , pancreatitis, malformaciones arteriovenosas e infartos lacunares en masas grises, cambios cerebrales seniles. Tabla 3.

Se hicieron tres pruebas rápidas, dos de ellas positivas; todas ellas en casos que fueron negativas en la prueba confirmatoria. Tabla 4.

Grafica 1. Distribución por sexo de los casos autopsiados con sospecha clínica de influenza.

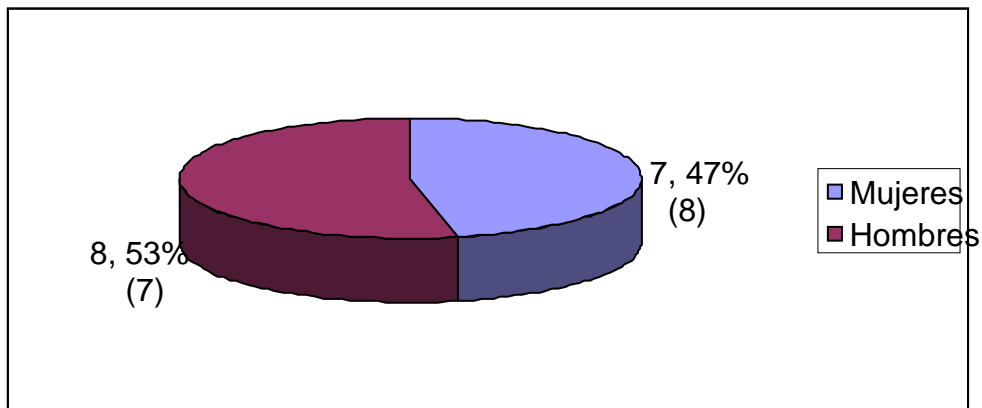
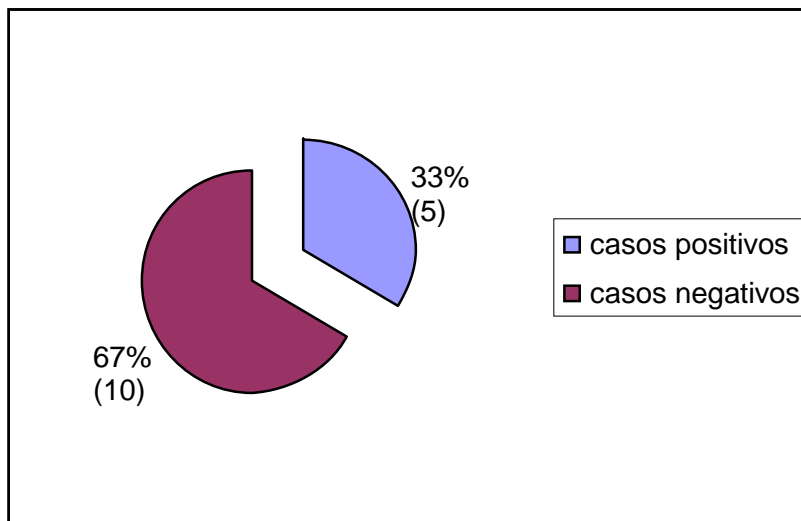


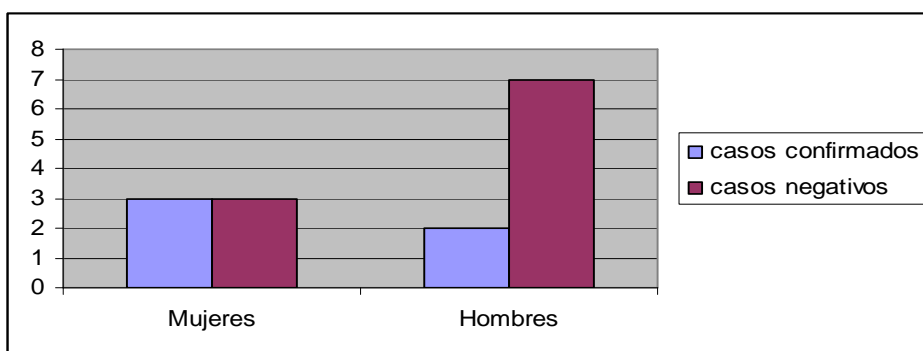
Tabla 1. Resultados de muestras de exudado faríngeo y tejido pulmonar enviados al InDRE.

No. de autopsia	Exudado faríngeo	RT-PCR en tejido
A-09-221	Negativo	Positivo
A-09-223	Negativo	Positivo
A-09-225	No se realizó	Negativo
A-09-228	No se realizó	Positivo
A-09-229	No se realizó	Negativo
A-09-230	Positivo A(H1N1)	Positivo
A-09-231	No se realizó	Negativo
A-09-232	No se realizó	Negativo
A-09-233	No se realizó	Negativo
A-09-234	No se realizó	Negativo
A-09-235	No se realizó	Negativo
A-09-236	No se realizó	Negativo
A-09-237	No se realizó	Negativo
A-09-238	No se realizó	Positivo
A-09-240	No se realizó	Negativo

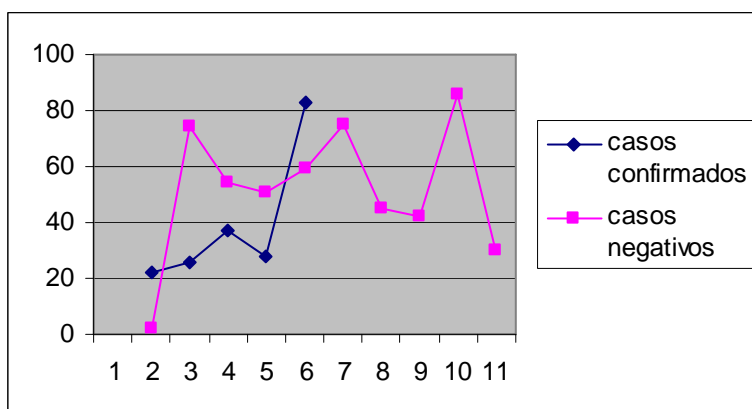
Grafica 2. Porcentaje de casos positivos y negativos informados por el InDRE.



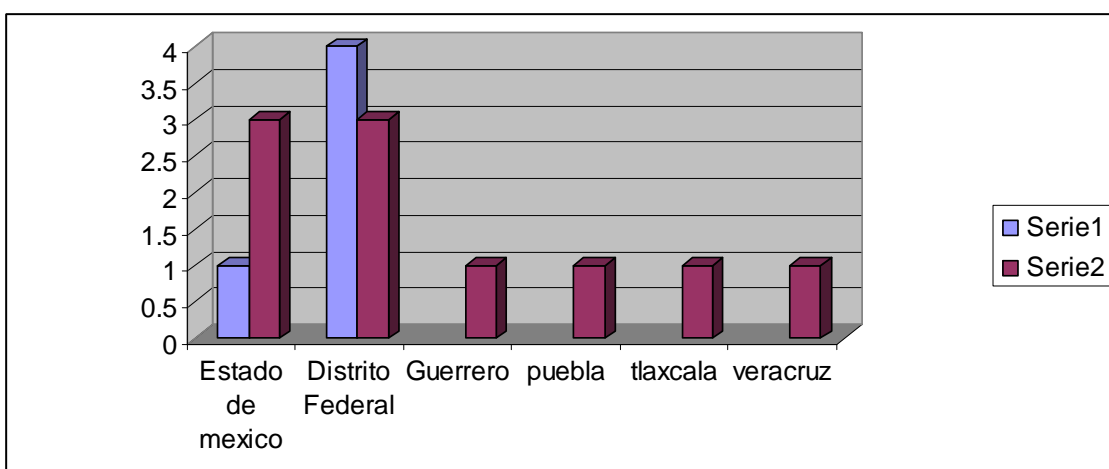
Gráfica 3. Distribución por sexo de casos de influenza positivos y negativos informados por el InDRE



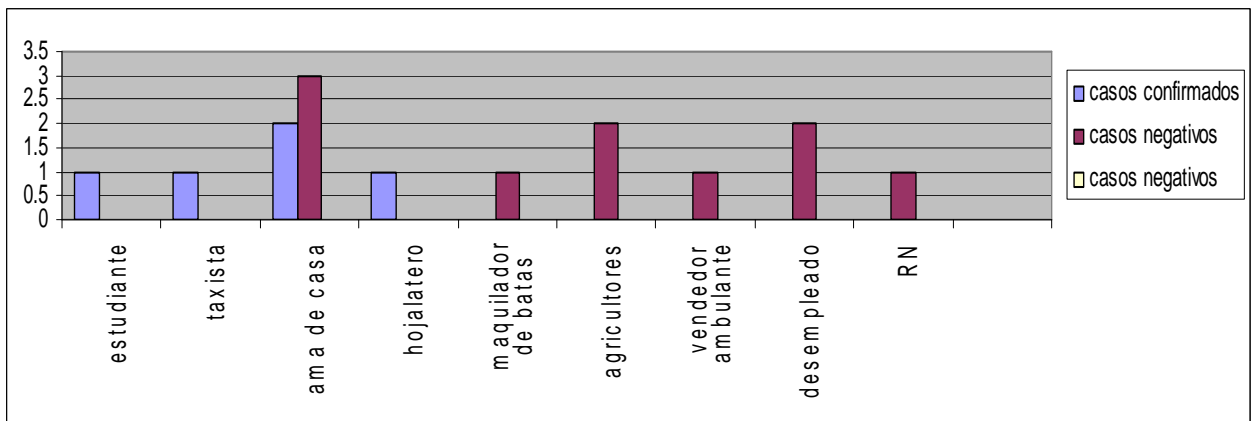
Gráfica 4. Distribución por edad de casos de influenza positivos y negativos informados por el InDRE.



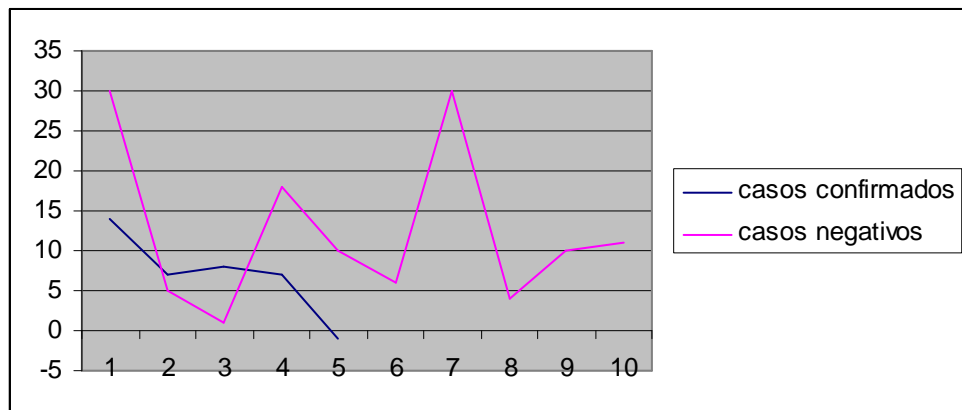
Gráfica 5. Distribución Geográfica de los casos de influenza confirmados y negativos por el InDRE.



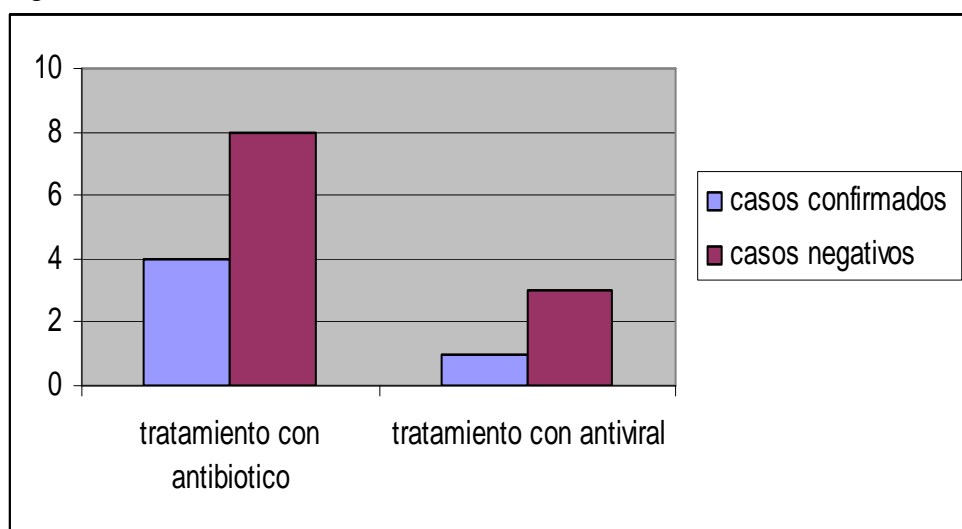
Gráfica 6. Ocupación de los enfermos fallecidos por influenza confirmados y negativos.



Gráfica 7. Evolución de la enfermedad en días de los casos confirmados de influenza y los casos negativos.



Gráfica 8. Días de estancia hospitalaria de casos confirmados de influenza y casos negativos.



Grafica 9. Numero de casos confirmados y negativos que recibieron antibioticooterapia y tratamiento antiviral.

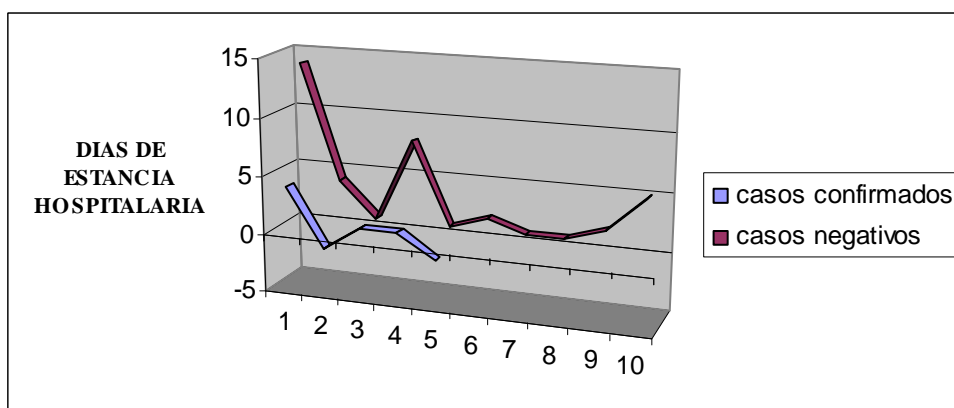


Tabla 2. Condiciones médicas de importancia, sintomatología y estudio de imagen de los casos positivos para influenza AH1N1 y casos negativos.

No. de autopsia	Condiciones medicas	Cuadro clínico	Rx. De toráx
A-09-221	Síndrome de Down y comunicación interventricular	Rinorrea hialina, disnea, epífora, malestar general, tos seca, fiebre no cuantificada, taquípnea, cianosis, vómito e insuficiencia respiratoria aguda	Consolidación en ambos hemitórax
A-09-223 1	Sin antecedentes de importancia	Tos seca, expectoración, fiebre (40°C), malestar general, odinofagia y disnea	Consolidación en ambos hemitórax
A-09-225	Recién nacido pretermino de 35 SDG	Fiebre de 38°C, hiporexia, astenia, neumonía e insuficiencia respiratoria.	Imagen compatible con neumonia de focos multiples y derrame pleural derecho
A-09-228	Sin antecedentes de importancia	Rinorrea, malestar general, mialgias, artralgias, tos inicialmente no productiva y posteriormente productiva, fiebre de 39°C, cianosis, hiperemesis, disnea, insuficiencia respiratoria.	Infiltrados alveolares bilaterales con zonas de consolidación extensa
A-09-229	Consumo de tabaco y alcohol; historia de infección de vías urinarias recurrentes.	Poliuria, anuria, vómito, neumonía, broncoespasmo. En la exploración física se encontro una lesión que clínicamente correspondia a carcinoma cervico-uterino.	Infiltrado nodular en region parahiliar izquierda, aumento de la trama vascular
A-09-230	Alcoholismo, tabaquismo y consumo de cocaína.	Fiebre de 39°C, cefalalgia intensa, mialgias, artralgias, adinamia, rinorrea hialina, tos seca, fiebre de 39°C, cianosis, hiperemesis, disnea, insuficiencia respiratoria.	Infiltración micronodular bilateral
A-09-231	Diabetes mellitus tipo 2 y exposición a humo de leña.	Dolor lumbar, y disnea	No se realizó
A-09-232	Sin antecedes de importancia	Artralgias, epífora, fiebre no cuantificada, hiperemia conjuntival, estornudos, rinorrea, escalofríos, cefalalgia intensa, disnea, taquípnea y polipnea.	Opacidad heterogenea con broncograma aereo en region basal externa, parahiliar externa e intercleidomastoidea interna.
A-09-233	Obesidad	Tos inicialmente no productiva, posteriormente productiva, cianosis, disnea, dolor torácico y fiebre de 38.5°C.	Infiltrados multiples bilaterales difusos

A-09-234	Diabetes mellitas tipo 2, hipertensión arterial sistémica	Astenia, adinamia, tos productiva, disnea y fiebre no cuantificada	Opacidades circulares heterogéneas con patrón de infiltrado alveolar difuso
A-09-235	Sin antecedentes de importancia	Dolor precordial y epigástrico, cefalalgia, disnea y hemoptisis	No se realizó
A-09-236	Epilepsia, alcoholismo y tabaquismo crónico e insuficiencia hepática	Ataque al estado general, tos no productiva, cianosis y dificultad respiratoria. Se realizó prueba rápida para influenza tipo A positiva	No se realizó
A-09-237	Diabetes mellitas tipo 2, hipertensión arterial sistémica.	Hiporexia, fiebre no cuantificada, tos productiva. Se realizó prueba rápida de influenza tipo A	Infiltrado micronodular bilateral y microcalcificaciones parahiliares bilaterales.
A-09-2385	Dolor óseo generalizado	Cuadro neurológico con hemorragia cerebral	No se realizó
A-09-240	Diabetes Mellitus tipo 2 de 5 meses de diagnóstico. Hipertensión arterial de 5 meses de diagnóstico. Insuficiencia renal crónica de 4 meses de diagnóstico.	fiebre de 39°C, diaforesis, tos inicialmente no productiva, posteriormente productiva y hemoptisis, disnea, cianosis e insuficiencia respiratoria	Infiltrado retículo nodular bilateral de predominio en hemitórax derecho con radiopacidad apical derecha y basal izquierda.

Tabla 3. Hallazgos macroscópicos y microscópicos de autopsias de casos con sospecha clínica de influenza

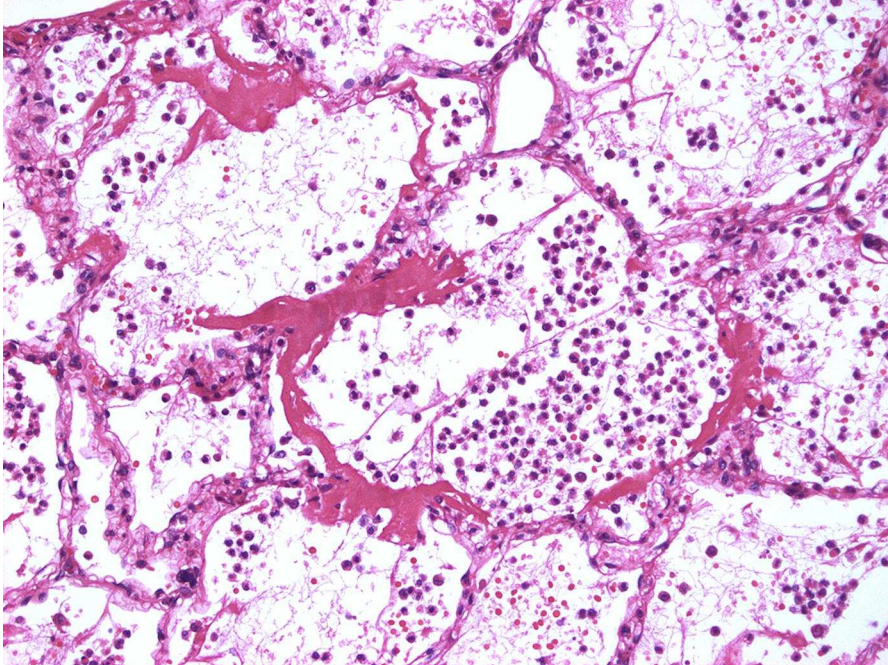
No. de autopsia	Hallazgos macroscópicos	Hallazgos microscópicos
A-09-221	Laringe y tráquea: laringotraqueitis. Pulmones: hemorrágicos, con zonas de consolidación. Otros: Datos anatómicos de Síndrome de Down.	Traquea: necrosis moderada, edema e infiltrado inflamatorio agudo y crónico. Pulmones: neumonía intersticial aguda con daño alveolar difuso, hiperplasia con cambios reactivos de los neumocitos tipo 2, hemorragia intralveolar, focos múltiples de una neumonía agregada. Necrosis extensa del epitelio bronquiolar y trombos de fibrina en vasos capilares. Otros: hiperplasia reactiva en médula ósea.
A-09-223	Traquea sin alteraciones macroscópicas. Pulmones: zonas hemorrágicas consolidadas	Tráquea: necrosis focal, edema y hemorragia. Pulmones: neumonía intersticial aguda con daño alveolar difuso, hemorragia intraalveolar focal, neumonía de focos múltiples agregada, necrosis focal del epitelio bronquiolar, lesión endotelial de vasos pequeños y mediano calibre (endotelitis y fibrina), trombos de fibrina en vasos capilares. Otros: Eritrofagocitosis en bazo, hígado y médula ósea. Aracnoiditis reactiva. Pancreatitis crónica.
A-09-225	Traquea: sin alteraciones macroscópicas Pulmones: Múltiples abscesos en todos los lóbulos pulmonares. Otros: Empiema y Paquipleuritis	Traquea Sin alteraciones histológica. Pleura: Paquipleuritis fibrinopurulenta. Pulmones: neumonía de focos múltiples, daño alveolar difuso, trombosis de vasos pulmonares con infartos pulmonares abscedados. Otros: endocarditis aguda infecciosa e hiperplasia reactiva en médula ósea.
A-09-228	Laringe y tráquea: laringotraqueitis aguda necrozante. Pulmones: hemorrágicos.	Traquea: Necrosis extensa, edema e infiltrado agudo y crónico. Pulmones: neumonía intersticial aguda con daño alveolar difuso, hemorragia intraalveolar extensa, necrosis focal del epitelio bronquiolar, lesión endotelial y trombos de fibrina en vasos capilares. Otros: eritrofagocitosis en hígado y en médula ósea. Necrosis en parches de la corteza de las glándulas suprarrenales y hemorragia focal.
A-09-229	Laringe, tráquea y bronquios: laringotraqueitis fibrinopurulenta. Pulmones: Hemorrágicos. Otros: Carcinoma cervicouterino con extensión	Traquea: presencia de colonias bacterianas y detritus celulares asociadas a inflamación aguda y crónica. Pulmones: formación de membranas hialinas,

	al tercio superior de la vagina, tabique recto-vaginal e invasión a la mucosa rectal.	focalmente detritus celulares e infiltrado inflamatorio agudo. Otros: carcinoma epidemoide invasor moderadamente diferenciado de células grandes queratinizante de cervix, carcinoma papilar cromofílico microscópico en riñon derecho y esclerosis global con segmentaria focal en ambos riñones.
A-09-230	Traquea: sin alteraciones macroscópicas. Pulmones: Hemorrágicos, con zonas de consolidación.	Traquea: necrosis extensa, edema e infiltrado inflamatorio agudo y crónico. Pulmones: Neumonía intersticial aguda con DAD, hemorragia intralveolar focal, fibrina, macrófagos, necrosis focal del epitelio bronquiolar, lesión endotelial y trombos de fibrina en vasos capilares. Otros: carcinoma papilar de tiroides microscópico y malformaciones arteriovenosas en el hemisferio cerebeloso derecho e hipocampo izquierdo.
A-09-231	Traquea: Múltiples petequias. Pulmones: sin alteraciones macroscópicas. Otros: cirrosis hepática de nodulos mixtos, datos anatomicos de hipertensión arterial sistémica.	Traquea y pulmones sin alteraciones histológicas. Otros: Cirrosis hepática, esteatosis macro y microvesicular, glomeruloesclerosis difusa incipiente y arteriolonefroesclerosis hialina infartos lacunares en el putamen.
A-09-232	Traquea y bronquio : traqueobronquitis necrosante. Pulmones, se observan zonas extensas de aspecto hemorrágico, consolidadas.	Traquea: Necrosis e infiltrado inflamatorio agudo. Pulmones: Daño alveolar difuso, hemorragia intralveolar y neumonía de focos múltiples.
A-09-233	Traquea: sin alteraciones macroscópicas. Pulmones: zonas de consolidación con aspecto hemorrágico. Otros: Datos anatómicos de hipertensión arterial sistémica.	Traquea: Sin alteraciones microscópicas. Pulmones: neumonía de focos múltiples, daño alveolar difuso, folcamente hay ensanchamiento de los septos alveolares, con escaso infiltrado inflamatorio constituido predominantemente por neutrófilos. No se observa afección bronquiolar.
A-09-234	Traquea: sin alteraciones macroscópicas. Pulmones: hemorrágicos, con zonas de consolidación. Otros: paquipleuritis derecha y datos anatómicos de hipertensión arterial sistémica.	Traquea: Sin alteraciones microscópicas. Pulmones: Ensanchamiento de los septos alveolares y daño alveolar difuso. Otros: pleuritis derecha organizada, glomeruloesclerosis nodular y difusa, arteriolonefroesclerosis hialina, cambios cerebrales seniles.
A-09-235	Traquea: sin alteraciones macroscópicas. Pulmones: consolidación y hemorragia. Otros: Datos anatómicos de hipertensión arterial sistémica, ateroesclerosis cononaria IIC.	Traquea: Sin alteraciones histológicas. Pulmones: Hemorragia intraalveolar, daño alveolar difuso y neumonía organizada
A-09-236	Traquea: sin alteraciones macroscópicas. Pulmones: hemorrágicos con zonas de consolidación que predominan en los lóbulos inferiores. Otros: Cirrosis hepática y datos anatomicos de hipertensión arterial sistémica.	Traquea: Sin alteraciones histológicas. Pulmones: hemorragia intralveolar, neumonía de focos múltiples y formación de membranas hialinas. Otros: Cirrosis hepática, esteatosis hepática, pancreatitis aguda y crónica, malformación arteriovenosa en sustancia blanca drosal al techo del ventriculo lateral derecho. Contusiones en el bulbo olfatorio, tercera circunvolución, primera frontal izquierda y tercera temporal derecha. Esclerosis arteriolar e infartos lacunares en masas grises.
A-09-237	Traquea: sin alteraciones macroscópicas. Pulmones: Atelectasia bibasal y pequeñas zonas de hemorragia.	Traquea: Sin alteraciones histológicas. Pulmones: Hemorragia y neumonía de focosmúltiples. No se observaron cambios de neumonía atípica. Otros:
A-09-238	Traquea: sin alteraciones macroscópicas. Pulmones: hemorrágicos	Traquea: Edema leve de la mucosa. Pulmones: Edema, hemorragia intraalveolar extensa, neumonía de focos múltiples Otros: hemorragia cerebral, datos anatómicos de hipertensión arterial sistémica, bocio coloide, adenoma veloso de colon. Ateroesclerosis aortica.
A-09-240	Traquea: sin alteraciones macroscópicas. Pulmones: zonas de consolidación y hemorragias pulmonares.	Traquea: Edema leve de la mucosa. Pulmones: infiltrado linfoplasmocitario intraalveolar, hiperplasia de los neumocitos y congestión, formación de membranas hialinas.

Tabla 4. Resultados de la prueba rápida en casos con sospecha clínica de influenza y diagnóstico anatomopatológico final.

No. de autopsia	Prueba rápida de influenza tipo A	RT-PCR en tejido (influenza AH1N1)	Diagnóstico anatomopatológico
A-09-221	No se realizó	Positivo	Laringotraqueítis aguda, neumonía intersticial aguda con hemorragia extensa y daño alveolar difuso.
A-09-223	No se realizó	Positivo	Neumonía intersticial aguda (daño alveolar difuso)
A-09-225	No se realizó	Negativo	Neumonía de focos múltiples con lobar izquierda (Daño alveolar difuso)
A-09-228	No se realizó	Positivo	Laringotraqueítis aguda necrosante y neumonía intersticial aguda (Daño alveolar difuso)
A-09-229	No se realizó	Negativo	Carcinoma epidermoide poco diferenciado de células grandes queratinizante invasor, neumonía incipiente en el lóbulo inferior izquierdo y daño alveolar difuso.
A-09-230	No se realizó	Positivo	Neumonía intersticial y daño alveolar difuso.
A-09-231	No se realizó	Negativo	Cirrosis hepática de nódulos mixtos.
A-09-232	No se realizó	Negativo	Traqueobronquitis necrosante, neumonía de focos múltiples, daño alveolar difuso, hemorragia reciente
A-09-233	No se realizo	Negativo	Neumonía de focos múltiples poco extensa.
A-09-234	No se realizó	Negativo	Historia de DM, glomeruloesclerosis nodular y difusa, daño alveolar difuso en etapa temprana.
A-09-235	No se realizo	Negativo	Glomerulonefritis endo y extracapilar, daño alveolar difuso con neumonia organizada
A-09-236	positiva	Negativo	Cirrosis hepática y estatohepatitis alcohólica, neumonía de focos múltiples
A-09-237	positiva	Negativo	Glomeruloesclerosis nodular y difusa, neumonía de focos múltiples.
A-09-238	No se realizo	Positivo	Hemorragias pulmonares bilaterales y daño alveolar difuso incipiente. Hemorragia cerebral agua intraventricular
A-09-240	negativa	Negativo	Neumonía de focos múltiples

Figura 2. Microfotografía de corte histológico de un caso de influenza AH1N1 teñido con hematoxilina y eosina, en el que se observa ensanchamiento de los septos alveolares, daño alveolar difuso con formación de membranas hialinas e infiltrado intraalveolar agudo escaso.



VII DISCUSION Y CONCLUSIONES

El trabajo que presentamos es un estudio de casos con sospecha clínica de influenza durante el primer brote conocido del virus AH1N1 (swine-origin 2009 AH1N1 influenza virus (S-OIV)). De acuerdo con los datos de la organización mundial de la salud la pandemia ha afectado 191 países, ocasionando incrementos importantes de la morbilidad y mortalidad debidas a enfermedades respiratorias agudas. Hasta el 18 de octubre de 2009 se informaron 414,945 casos confirmados y 4999 defunciones en el mundo, y México es uno de los países mas afectados.⁵⁵

En el recuento histórico de pandemias anteriores se ha establecido que el estudio postmortem de los casos de influenza ha sido de gran importancia para conocer el comportamiento clínico, epidemiológico, los órganos afectados y los hallazgos histopatológicos más característicos de la enfermedad.

De los 15 casos de autopsia con sospecha clínica de influenza que se estudiaron en el Hospital General de México cinco fueron confirmados, la mayoría eran adultos jóvenes (3 mujeres y 2 hombres) con un promedio de edad de 28 años, y una mujer de 83 años. El cuadro clínico fue de 7 días en promedio y la estancia hospitalaria fue de 1 día; el cuadro clínico se caracterizó por instalación rápida con tos seca o productiva hialina, cefalalgia, mialgias, artralgias y fiebre de 39 a 40 °C que no cedió al tratamiento; lo anterior concuerdan con lo que ya sido descrito en esta entidad.^{14, 47,48,49, 51}. En contraste, los casos que clínicamente sugerían influenza pero que serológicamente fueron negativos presentaron mayor tiempo de evolución y de estancia hospitalaria y la edad promedio también fue mayor. El cuadro radiológico mostró infiltrados compatibles con cuadros neumonía en todos los casos, pero no muestra un rasgo específico o característico de la enfermedad; sin embargo los hallazgos en conjunto con la sintomatología orientan el diagnóstico.

Todos los casos positivos fueron residentes del distrito federal ó de la zona conurbada; en los casos negativos hubo una distribución mas amplia de su lugar de residencia.

Sólo en dos de los casos estudiados se encontraron enfermedades asociadas, un caso tenía alcoholismo y consumía cocaína y otro síndrome de Down.

En todos los casos positivos la histopatología mostró las lesiones ya descritas, incluso en la literatura en pademias ocurridas en el siglo pasado y las diferencias son de grados de intensidad de estas lesiones. Es importante enfatizar que dos de nuestros casos positivos tenían síndrome hemofagocítico con afección de médula ósea y bazo. Esta alteración se debe buscar intencionadamente en casos de influenza AH1N1 y su participación en la evolución y gravedad de esta enfermedad.

Finalmente podemos concluir que la histopatología de las lesiones por influenza AH1N1 no son patognomonicas, pero si características y orientan el diagnóstico, que debe ser confirmado con pruebas serológicas.

VIII BIBLIOGRAFIA

- 1.- Taubenberger JK, Morens MD. The Pathology of Influenza Virus Infections. *Annu Rev Pathol.* 2008; 3: 499-522.
2. Mulder J, Hers JFP. *Influenza*. Groningen: Wolter-Noordhoff; 1972. P. 287
3. Dolin R. Influenza-Interpandemic as well as pandemic disease. *N Engl J Med.* 2005;353(24):2535-253.
- 4.- Zambon, M. Epidemiology and pathogenesis of influenza, *J Antimicrob Chemother* 44 Suppl B: 3-9.
- 5.- Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, Taubenberger JK. Origin and evolution of the 1918 "Spanish" influenza virus hemagglutinin gene. *P Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 1651-1656.
- 6.- Patterson KD, Pyle GF. The geography and mortality of the 1918 influenza pandemic. *Bull Hist Med.* 1991;65:4-21.
- 7.- Morens DM, Fauci AS. The 1918 influenza pandemic: insights for the 21 st century. *J Infect Dis* 2007; 195: 1018-28.
- 8.- Taubenberger JK, Reid AH. The origin of the 1918 pandemic influenza virus: a continuing enigma. *J Gen Virol.* 2003 sep; 84 (pt9): 2285-92.
9. Fujimara FS. La muerte púrpura. *Revista de la Organización Panamericana de la Salud.* Volumen 8, Num 3, 2003.
10. Bombardiere SG. La pandemia olvidada de 1918. *ARS Medica.* Vol. 14 No. 14
11. Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol.* 2001; 91(4):572-579
12. Johnson NPAS, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918- 1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med.* 2002;76:105-15.
13. Wright PF, Neumann G, Kawakami Y. Orthomyxoviruses In: Knipe, DM Howley, PM, eds. *Fields Virology* 5 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. P. 1691-740.
14. Ceballos MA. Influenza AH1N1, La nueva epidemia. *Rev ¿Cómo ves?*. Pag 10 a 15. Abril 2009.
15. Mulder J, Hers JFP. *Influenza*. Groningen: Wolter-Noordhoff; 1972. P. 287.
16. Vahlenkamp T.W and Harder T.C. Influenza virus infections in mammals. *Berl Mch Tierärztl Wochenschr* 2006; 119(3-4):123-131.
17. Uprasertkul M, Puthavathana P, Sangsriwut K, et al. Influenza A H5N1 Replication Sites in Humans. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1036-1041

18. Nobusawa, E, Sato K (Apr de 2006). «Comparison of the mutation rates of human influenza A and B viruses». *J Virol* **80** (7): 3675–8.
19. R, Webster, Bean W, Gorman O, Chambers T, Kawaoka Y (1992). “Evolution and ecology of influenza A viruses”. *Microbiol Rev* **56** (1): 152–79.
20. Osterhaus, A, Rimmelzwaan G, Martina B, Bestebroer T, Fouchier R (2000). «Influenza B virus in seals». *Science* **288** (5468): 1051–3.
21. Matsuzaki, Y, Sugawara K, Mizuta K, Tsuchiya E, Muraki Y, Hongo S, Suzuki H, Nakamura K (2002). Antigenic and genetic characterization of influenza C viruses which caused two outbreaks in Yamagata City, Japan, in 1996 and 1998. *J Clin Microbiol* **40** (2): 422–9.
22. Matsuzaki, Y, Katsushima N, Nagai Y, Shoji M, Itagaki T, Sakamoto M, Kitaoka S, Mizuta K, Nishimura H (May 1 de 2006). «Clinical features of influenza C virus infection in children». *J Infect Dis* **193** (9): 1229–35.
23. Katagiri, S, Ohizumi A, Homma M (Jul de 1983). «An outbreak of type C influenza in a children's home». *J Infect Dis* **148** (1): 51–6.
24. International Committee on Taxonomy of Viruses descriptions of: Orthomyxoviridae, Influenzavirus B and Influenzavirus C
25. International Committee on Taxonomy of Viruses. «The Universal Virus Database, version 4: Influenza A.
26. Korteweg C, Gu J. Pathology, Molecular Biology, and Pathogenesis of avian influenza A (H5N1) infection in Humans. *Am J Pathol* 2008; 127: 115-1170.
27. Feldaman P, Cohanand M, Hierholzer W. Fatal Hong Kong influenza: a clinical, microbiological and pathological analysis of nine cases. *Yale J Biol Med.* 1972; 45: 49-63.
28. Hay, A, Gregory V, Douglas A, Lin Y (Dec 29 de 2001). «The evolution of human influenza viruses». *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **356** (1416): 1861–70.
- 29.- Young Y, Koanantakool T. Histopathology Features of human infection with avian H5N1 influenza virus. *J Health Sci* 2005; 14:741-748.
- 30.- Wagner, R, Matrosovich M, Klenk H (May–Jun de 2002). «Functional balance between haemagglutinin and neuraminidase in influenza virus infections». *Rev Med Virol* **12** (3): 159–66.
- 31.- Shinya K, Ebina M, Yamada S, et al. Influenza receptors in the human airway. *Nature.* 2006;440(23):435-436
32. Hartshorn KL, Reid KB, Jens MR, et al. Neutrophil desactivation by influenza A viruses: Mechanisms of protection alter viral opsonization with collectins and hemagglutination-inhibiting antibodies. *Blood.* 1996;87(8):3450-3461

- 33.- Guarner J, Paddock CD, Shieh WJ, et al. Histopathologic and immunohistochemical features of fatal influenza virus infection in Children during the 2003-2004 Season. *Clin Infect Dis* 2002;34: S58-63:132-140
34. Finckh ES, Bader L. Pulmonary damage from Hong Kong influenza. *Aust. NZ. J Med.* 1974; 4: 16-22.
35. Yeldandi AV, Colby TV. Pathology features lung biopsy specimens from influenza pneumonia cases. *Hum Pathol* 1994; 25: 47-53.
- 36.- Hofmann P, Sprenger H, Kauuufmann A et al. Susseptibility of mononuclear phagocytes to influenza A virus infection and posible role in the antiviral response. *J of Leuk Biology* 1997; 66: 408-414.
37. Kaiser L, Fritz RS, Straus SE, Guberava L, Hayden FG. Symptom patogénesis during acute influenza: interleukin-6 and other cytokine responses. *J Med Virol.* 2001;62(3):262-268.
38. Hayden FG, Fritz R, Lobo MC, Alvord W, Strober W, Straus SE. Local and systemic cytokine responses during experimental human influenza A virus infection. Relation to symptom formation and host defense. *J Clin Invest.* 1998;101: 643-649
- 39.- De Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med* 2006; 12: 1203-1207.
40. Hayden FG, Fritz R, Lobo MC, Alvord W, Strober W, Straus SE. Local and systemic cytokine responses during experimental human influenza A virus infection. Relation to symptom formation and host defense. *J Clin Invest.* 1998;101: 643-649.
41. Houde M, Arora DJ. Stimulation of tumor necrosis factor secretion by purified influenza virus neuraminidase. *Cell Immunol.* 1990;129:104-111.
- 42.-Zambon MC. "The pathogenesis of influenza in humans". *Rev Med Virol.* 2001 Jul–Ag;11(4):227–41.
- 43.- Klenk et al (2008). **Avian Influenza: Molecular Mechanisms of Pathogenesis and Host Range**, *Animal Viruses: Molecular Biology*. Caister Academic Press.
- 44.-Drake, J (May 1 de 1993). «Rates of spontaneous mutation among RNA viruses». *Proc Natl Acad Sci USA* **90** (9): 4171–5.
- 45.-Scholtissek C. "Molecular epidemiology of influenza". *Arch Virol Suppl.* 1997;13:99–103.
- 46.-Walter R. Dowdle "Influenza Pandemic Periodicity, Virus Recycling, and the Art of Risk Assessment" *Emerging Infectious Diseases* Special Issue: Influenza Vol. 12, No. 1, enero de 2006

- 47.- CDC. Outbreak of Swine- Origin Influenza A (H1N1) Virus Infección Mexico, March—April 2009 MMWR 2009; 58: 1-3. (Accessed at <http://www.cdc.gov/mmwn/preview/mmwrhtm/mm58d0430a2.htm>).
- 48.- Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, et al. Pandemic Potential of Strain of influenza A(H1N1): Early Findings. Science. 2009 (May 14).
- 49.- CDC. Update: Novel influenza A(H1N1) Virus Infections---Worldwide, May 6, 2009. May 0, 2009/58(17):453-458. (accessed at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5817a1.htm>)
- 50.- WHO, swine influenza –update 44 (Accessed June 5, 2009, at http://www.who.int/csr/don/1009_06_05/en/index.html)
- 51.-Myers KP, Olsen CW, Gray GC. Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. Clin Infect Dis 2007; 44: 1084-8.
- 52.-Rober B, Belshe MD. Implications of the Emergence of a Novel H1 Influenza Virus. N Engl J Med. Vol. 360:2667-2668 No. 25. June 18, 2009.
53. Olsen CW. The emergence of novel swine influenza viruses in North America. Virus Res 2002;85:199-210.
54. WHO. Swineinfluenza –update 44 (accessed June 5, 2009, at http://www.who.int/crs/don/2009_06_05/et/en/index.html)
55. WHO . Pandemic (H1N1) 2009 - update 71 (accessed oct 23, 2009, at)http://www.who.int/csr/don/2009_10_23/en/index.html